







GUYTON VE HALL

TIBBİ FİZYOLOJİ

ONÜÇÜNCÜ BASKI

JOHN E. HALL



GÜNEŞ TIP KITABEVLERI

Aileme

Büyük destekleri için, sabırları ve anlayışları için
ve sevgileri için

Arthur C. Guyton'a

Yaratıcı ve yenilikçi araştırmaları için,
Kendisini eğitime adamışlığı için,
Bize fizyolojinin heyacanını ve keyfini gösterdiği için,
Ve ilham verici bir rol model olduğu için.

Önsöz

Tıbbi Fizyoloji Kitabı'nın ilk nüshası hemen hemen 60 yıl önce Arthur C.Guyton tarafından yazılmıştır. Çoğu kez 20 veya daha fazla yazar tarafından kaleme alınan, ana tıp ders kitaplarının çoğundan farklı olarak *Tıbbi Fizyoloji Kitabı*'nın ilk sekiz baskısı tümüyle Dr.Guyton tarafından kaleme alınmış olup yaklaşık 40 yıl içinde sürekli yeni baskılar yapılmıştır. Dr.Guyton'ın, karmaşık fikirleri berrak ve ilgi çekici bir tarzda sunma yeteneği fizyoloji çalışmayı bir oyun haline getirmiştir. Kendisi bu kitabı, meslektaşlarını etkilemek için değil, fizyoloji öğrenmek isteyen öğrencilere yardımcı olmak amacıyla yazmıştır.

Hemen hemen 30 yıl Dr.Guyton'ın çok yakınında yer alarak çalıştım ve dokuzuncu ve onuncu baskıların bazı bölümlerini yazma ayırcalığına sahip oldum. Dr.Guyton'un 2003 yılında trajik bir otomobil kazası sonucu yaşamını yitirmesinden sonra da kitabın daha sonraki baskılarını tamamlama sorumluluğunu yüklendim.

Tıbbi Fizyoloji Kitabı'nın onüçüncü baskısında da daha önceki baskılarda gözetilen amaç korunmuş olup bu amaç öğrencilere, insan bedenindeki farklı hücre, doku ve organların yaşamı sürdürmek için nasıl bir arada çalıştıklarını kolay anlaşılabilir bir dille izah etmektir.

Fizyoloji hakkında hızla artan bilgimizin beden işlevlerinin yeni sırlarını aydınlatmayı sürdürmesinden ötürü bu görev meydan okuyucu ve eğlenceli bir olaydır. Moleküler ve hücre fizyolojisi alanındaki ilerlemeler birçok fizyolojik ilkenin, bir dizi birbirinden ayrı ve açıklanamayan biyolojik fenomenler olarak ifade edilme yerine moleküler ve fizik bilimlerin deyimleri ile açıklanabilmesine olanak sağlamıştır.

Öte yandan, *Tıbbi Fizyoloji Kitabı*, fizyoloji alanındaki en güncel ilerlemeleri bir arada sunmaya çalışan bir ileri başvuru kitabı değildir. Bu kitap, öğrenciler için yazılmış olma geleneğini sürdürmektedir. Kitap tıp, dişhekimliği ve hemşirelik gibi sağlığı koruyucu uğraşlarda eğitimine başlayan kişilerin ve keza, biyoloji ve sağlık bilimlerinde mezuniyet sonrası eğitim alan öğrencilerin gereksinim duyduğu fizyolojinin temel ilkeleri üzerine odaklanmıştır. Aynı zamanda bu kitap, insan hastalıklarının fizyopatolojisini anlamak için gerek duyulan temel ilkeleri tekrar gözden geçirmek isteyen hekimler ve sağlık çalışanları için de yararlı olacaktır. Kitabın yazımında, geçmişte öğrenciler tarafından yararlı bulunan ve kitabı bu öğrencilerin daha sonraki meslek yaşamlarında da kullanmayı sürdürmelerine olanak sağlayacak kadar değerli kılan aynı tümleştirici örgüyü sürdürmeye çalıştım.

Umudum bu kitabın, insan bedeninin ve bedenin birçok işlevinin görkemini gözler önüne sermesi ve öğrencileri, tüm meslek yaşamları boyunca fizyoloji çalışmak için teşvik etmesidir. Fizyoloji temel bilimler ile tıp arasındaki bağlantıyı oluşturur. Fizyolojinin muhteşem güzelliği, bedeni oluşturan farklı hücre, doku ve organlara ait bireysel işlevleri, işlevsel bir bütünlük yani insan bedeni olarak tümleştirmesinden kaynaklanır. Gerçekten de insan bedeni, kendisini oluşturan parçaların toplamından daha fazla bir şeydir ve yaşam, sadece diğerlerinden yalıtılmış bireysel beden bölümlerinin işlevlerine değil bu bölümlerin işlevlerinin tümleşik toplamına dayanır.

Bu durum bizi önemli bir soruya götürür. Birbirinden ayrı organ ve sistemler, bedenin tamamına ait işlevin doğru şekilde sürdürülmesi için nasıl eşgüdüm altına alınmaktadır? Bereket versin ki bedenlerimiz, yoklukları halinde yaşamın mümkün olmayacağı gerekli dengeleri bize kazandıran geniş bir geri-bildirimli denetim ağına ev sahipliği yapmaktadır. Fizyologlar bu yüksek düzeyde içsel bedencil denetime *homeostaz* adını vermişlerdir. Hastalık hallerinde işlevsel dengeler çoğu kez ağır şekilde zedelenir ve homeostaz bozulmaya uğrar. Tek bir zedelenme dahi belli bir sınır düzeye eriştiğinde artık bedenin tümü yaşamını sürdüremez. Dolayısı ile bu kitabın hedeflerinden bir tanesi, bedenin homeostatik mekanizmalarının güzelliğini ve etkinliğini vurgulamak ve keza hastalık hallerinde, bu mekanizmaların normal olmayan işlevlerini göstermektir.

Bir diğer amaç olabildiğince doğru olmaktır. Dünyanın her tarafındaki birçok öğrenci, fizyolog ve klinisyenden gelen öneri ve eleştiriler olgusal gerçeklik ve kitaptaki denge yönünden irdelenmiştir. Gene de, binlerce bilgi parçasının düzenlenmesi sırasında yapılabilecek olası hatalar nedeni ile bütün okuyuculardan, fark ettikleri hata

veya yanlışlıkları bana bildirmelerini tekrar diliyorum. Fizyologlar, insan bedeninin doğru şekilde işlev görmesinde geri-bildirimin ne denli önem taşıdığını bildikleri için, bir fizyoloji kitabının giderek mükemmele erişmesinde de geri-bildirim ne kadar önemli olduğunu anlayacaklardır. Bu güne kadar yardımcı olan birçok kişiye en içten şükranlarımı sunarım. Yaptığınız geri-bildirim, kitabın daha iyiye götürülmesine yardımcı olmuştur.

Onüçüncü baskının birçok niteliği hakkında kısa bir açıklamaya gerek vardır. Kitaptaki birçok bölüm, fizyolojinin yeni ilkeleri ve bu ilkeleri resmeden yeni çizimleri kapsayacak şekilde elden geçirilmişse de eklenen metinlerin boyları, kitabın tıp öğrencileri ve sağlık hizmetlilerine verilen fizyoloji derslerinde verimli şekilde kullanılabilmesi için ana hacimi sınırlı tutacak şekilde sıkıca denetlenmiştir. Keza birçok şekil yeniden çizilmiş ve renklendirilmiştir. Esas olarak fizyolojik ilkeleri sunumları, kullandıkları kendi kaynaklarının niteliği ve kolayca erişilebilirlikleri esas alınarak yeni kaynaklar seçilmiştir. Her bölümün sonuna eklenen seçilmiş biyografi, esas olarak yakın tarihlerde yayınlanmış ve http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ PubMed sitesinden ücretsiz olarak erişilebilecek bilimsel dergilerde yayınlanan makaleleri sıralamaktadır. Bu kaynakları ve bu kaynakların verdiği kaynakları kullanan öğrenciler, fizyolojinin tüm alanını içeren hemen hemen bütüncül bir kapsam elde edebilirler.

Yazımı olabildiğince az ve öz tutma çabası maalesef bir çok fizyolojik ilkenin, normalde arzu ettiğimden çok daha basit ve dogmatik sunulmasına neden olmuştur. Bununla beraber, insan bedeninin sağlık ve hastalıkta gösterdiği karmaşık işlevleri anlamamızda halen varlıklarını sürdüren birçok çelişki ve yanıtsız kalmış sorular hakkında daha fazla bilgi edinmek için verilmiş olan biyografi kullanılabilir.

Bir diğer nitelik, kitabın basımında iki ayrı boyutun kullanılmış olmasıdır. İri harfli yazım öğrencilerin hemen tüm tıbbi etkinlik ve çalışmalarında gerekecek olan temel fizyolojik bilgiyi vermektedir. Soluk mavi zemin üzerinde küçük boyutlu (veya e-kitap sürümünde başında ve sonunda gri renkli çift okbaşı bulunan) yazım farklı amaçları işaret eder. Bunlar: (1) o andaki tartışma için gerekli anatomi, kimya ve diğer bilgiler olup öğrencilerin çoğu bu bilgileri diğer derslerinde çok daha ayrıntılı olarak öğreneceklerdir; (2) klinik tıbbın bazı alanları için özel önem taşıyan fizyoloji bilgisidir; ve (3) belirli fizyolojik mekanizmaları derinlemesine çalışmak isteyebilecek öğrenciler için değer taşıyan bilgilerdir.

Bu kitabın hazırlanmasına yardım eden, çok değerli önerilerde bulunan Missisipi Tıp Merkezi Üniversitesi Fizyoloji ve Biyofizik bölümündeki meslektaşlarım dahil birçok kişiye en içten teşekkürlerimi sunmak isterim. Bölümümüz öğretim üyeleri ile yaptıkları araştırma ve eğitim etkinliklerinin kısa özetini http://physiology.umc.edu/ adresinde bulabilirsiniz. Verdiği mükemmel sekreterlik hizmeti için Stephanie Lucas'a ve harikulade çizimleri için James Perkins'e de teşekkür borçluyum. Michael Schenk ve Walter (Kyle) Cunningham da çizimlerin birçoğuna katkıda bulunmuşlardır. Elyse O'Grady, Rebecca Gruliow, Carrie Stetz ve Elsevier ekibinin tümüne de sağladıkları kesintisiz editörlük ve basım-üretim mükemmeliyeti için teşekkür ederim.

Son olarak, geçen 25 yıl boyunca Tıbbi Fizyoloji Kitabına katkıda bulunma gibi büyük bir ayrıcalığı bana tanıyan, fizyolojide heyecan verici bir meslek yaşamamı bana sağlayan Arthur Guyton'a, dostluğu ve kendisini tanıyan herkese verdiği ilham için çok büyük bir borcum bulunmaktadır.

John E. Hall

Çeviri Editörünün Önsözü

Guyton ve Hall'un Tıbbi Fizyoloji kitabının çevirisi, ülkemizdeki tıp, eczacılık ve veteriner fakültelerinde müfredatın dayandırıldığı birinci sıradaki kaynak kitap olmasının yanısıra, mezuniyet sonrasının hemen her akademik aşamasında da vazgeçilmez bir başvuru kitabıdır. **Tıbbi Fizyoloji**'nin ilk Türkçe çevirisi orijinal 5. basımdan (1976) çoğu fizyoloji alanının dışındaki akademisyenler tarafından yapılmış ve 1977 yılında yayımlanmıştı. 1986 yılındaki 7. Basım ise Fizyolojinin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Nuran GÖKHAN ve Prof. Dr. Hayrünnisa ÇAVUŞOĞLU tarafından 1987 yılında Türkçe'ye kazandırılmıştı. Daha sonra 10. basımda (2001), 11. Basımda (2007) ve 12. Basımda (2013) çeviriye katılan fizyologların sayısı katlanarak arttı. Onüçüncü baskının çeviri ekibinde altısı vakıf üniversitesi olmak üzere toplam 37 üniversitenin fizyoloji anabilim dallarında görevli 4 öğretim görevlisi/ yardımcı doçent, 6 doçent ve 76 profesör yer aldı. Farklı üniversitelerden çok sayıda öğretim üyesinin çeviri ekibinde yer alması ve çeviri bölümlerinin konularının öğretim üyelerinin araştırma ve ilgi alanlarıyla ilişkili olması çeviriye zenginlik katmaktadır. Bu değerli kitabın alanımıza, alanımız öğretim üyeleri tarafından kazandırılmasının yolunu açan Hayrünnisa Hocamızı ve Nuran Hocamızı minnetle ve saygıyla anıyoruz.

Guyton ve Hall'un Tıbbi Fizyoloji kitabının yeniden düzenlenmiş 13. basımının yayına hazırlanmasında gösterdikleri özen nedeniyle GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ sahibi Sayın Murat YILMAZ'a ve dizgi düzenlemesini yapan Sayın İhsan AĞIN ve Ümit SAÇI'ya teşekkürlerimizi sunarız.

Türkçe'ye Çevirenler

1	**Prof. Dr. Mustafa GÜL** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
2	**Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
3	**Prof. Dr. Nimet ÜNAY GÜNDOĞAN** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
4	**Prof. Dr. Mehmet Hanifi EMRE** Bahçeşehir Üniversetisi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
5	**Prof. Dr. Nurbay ATEŞ** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
6	**Prof. Dr. Berkant Muammer KAYATEKİN** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
7	**Prof. Dr. Osman AÇIKGÖZ** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Spor Fizyolojisi Bilim Dalı
8	**Prof. Dr. Nazan UYSAL HARZADIN** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Fizyolojisi Bilim Dalı
9	**Doç. Dr. Sibel BAYRAK** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
10	**Doç. Dr. Meltem TUNCER** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
11	**Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
12	**Prof. Dr. Bayram YILMAZ** Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
13	**Prof. Dr. Ahmet AYAR** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
14	**Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
15	**Prof. Dr. Güldal SÜYEN** Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anablim Dalı
16	**Prof. Dr. Hızır KURTEL** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
17	**Doç. Dr. Özgür KASIMAY ÇAKIR** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim

18	**Prof. Dr. Nazan DOLU** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi
19	**Prof. Dr. Ayhan BOZKURT** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
20	**Doç. Dr. Uğur DAL** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anablim Dalı
21	**Prof. Dr. Nilsel OKUDAN** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Bilim Dalı
22	**Yard. Doç. Dr. Derya GÜZEL** Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
23	**Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
24	**Prof. Dr. Demet TEKİN** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
25	**Prof. Dr. Şükrü ÖTER**
26	**Prof. Dr. Ümit Kemal ŞENTÜRK** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
27	**Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
28	**Prof. Dr. Filiz BASRALI** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
29	**Prof. Dr. Kubilay UZUNER** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
30	**Prof. Dr. Yasemin AYDIN** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
31	**Prof. Dr. Neyhan ERGENE** Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
32	**Prof. Dr. Hüseyin UYSAL** Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
33	**Prof. Dr. Canan KALAYCIOĞLU** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
34	**Prof. Dr. Gülriz ERİŞGEN** TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
35	**Prof. Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
36	**Prof. Dr. Dilek TAŞKIRAN** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
37	**Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
38	**Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR** Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

39	**Prof. Dr. Gökhan METİN** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
40	**Prof. Dr. İbrahim GÜNER** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
41	**Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
42	**Prof. Dr. Nermin YELMEN** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
43	**Prof. Dr. Gönül ŞİMŞEK** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
44	**Prof. Dr. Selim KUTLU** Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
45	**Prof. Dr. Gıyasetten BAYDAŞ** Yüksek Öğretim Denetleme Kurumu Üyesi
46	**Prof. Dr. Cem SÜER** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
47	**Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
48	**Doç. Dr. Ferihan ÇETİN** Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
49	**Prof. Dr. Zeynep SOLAKOĞLU** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı
50	**Prof. Dr. Ersin O. KOYLU** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
51	**Prof. Dr. Lütfiye KANIT** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
52	**Öğr. Gör. Mehmet Akif BAKTIR** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
53	**Prof. Dr. Şeref ERDOĞAN** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
54	**Yard. Doç. Dr. Besim ÖZAYKAN** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
55	**Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı
56	**Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
57	**Prof. Dr. Erdal AĞAR** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
58	**Prof. Dr. Gönül Ö. PEKER** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi
59	**Prof. Dr. Özlem YILMAZ** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

60	**Prof. Dr. Tamer DEMİRALP** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
61	**Prof. Dr. Abdullah ARSLAN** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
62	**Yard. Doç. Dr. Alper YILDIRIM** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
63	**Prof. Dr. Rauf Onur EK** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
64	**Doç. Dr. Ercan ÖZDEMİR** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
65	**Prof. Dr. İnci ALİCAN** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
66	**Prof. Dr. Osman GENÇ** Emekli
67	**Prof. Dr. Ahmet ERGÜN** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
68	**Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
69	**Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
70	**Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
71	**Prof. Dr. M. Orhan DENLİ** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
72	**Prof. Dr. M. Abdurrahman ŞERMET** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
73	**Prof. Dr. Mukadder ATMACA** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
74	**Prof. Dr. Cihat GÜZEL** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
75	**Prof. Dr. Z. Dicle BALKANCI** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
76	**Doç. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
77	**Doç. Dr. Ayşen ERDEM** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
78	**Prof. Dr. Ayşe DOĞAN** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
79	**Prof. Dr. Sanlı Sadi KURDAK** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Bilim Dalı
80	**Prof. Dr. Sami AYDOĞAN** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

81	**Prof. Dr. Halil TUNALI** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
82	**Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
83	**Prof. Dr. F. Aytül UYAR** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
84	**Prof. Dr. Ümmühan İŞOĞLU ALKAÇ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
85	**Prof. Dr. Safinaz ALBAYRAK YILDIZ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Hekimliği Bilim Dalı

81	**Prof. Dr. Halil TUNALI** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
82	**Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
83	**Prof. Dr. F. Aytül UYAR** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
84	**Prof. Dr. Ümmühan İŞOĞLU ALKAÇ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
85	**Prof. Dr. Safinaz ALBAYRAK YILDIZ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Hekimliği Bilim Dalı

İçindekiler

ÜNİTE X

Sinir Sistemi: B. Özel Duyular

ÜNİTE XI

Sinir Sistemi: C. Motor ve Bütünleştirici Nörofizyoloji

ÜNİTE XV

Spor Fizyolojisi

ÜNİTE

I

Fizyolojiye Giriş: Hücre ve Genel Fizyoloji



İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve "İç Ortam"ın Kontrolü

Fizyoloji, yaşamın başlangıcı, gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu olan fiziksel ve kimyasal mekanizmaları açıklama yolları arayan bilimdir. Çok basit bir virüsten, en büyük ağaca ya da karmaşık yapıdaki insana dek her yaşam biçiminin kendine özgü işlevsel özellikleri vardır. Bu yüzden fizyolojinin çok geniş olan kapsamı virüs fizyolojisi, bakteri fizyolojisi, hücresel fizyoloji, bitki fizyolojisi, insan fizyolojisi gibi bölümlere ve daha bir çok alt bölüme ayrılabilir.

İnsan Fizyolojisi. *İnsan fizyolojisi* bilimi insan vücudunun canlılığını sağlayan özgül nitelikleri ve mekanizmaları açıklamaya çalışır. Karmaşık kontrol sistemleri sayesinde hayatta kalırız. Açlık bizi yiyecek aramaya, korku ise bir sığınak aramaya sevkeder. Üşüme duyusu bizi sıcak bir ortam bulmaya zorlar. Diğer güdüler eş aramamıza ve çoğalmamıza neden olur. Algılayan, hisseden ve bilgili varlıklar olarak yaşamın bu otomatik dizilişinin bir parçasıyız; bu özel nitelikler, diğer türlü yaşamın mümkün olamayacağı çok değişik koşullar altında bile yaşayabilmemizi mümkün kılar.

HÜCRELER VÜCUDUN CANLI BİRİMLERİDİR

Vücudun temel canlı birimi hücredir. Her organ birçok farklı hücrenin, hücrelerarası destekleyici yapılarla bir araya gelmesiyle oluşmuştur.

Her bir hücre tipi bir ya da birkaç özel işlevi gerçekleştirmek üzere uzmanlaşmıştır. Örneğin, her insanda toplam 25 trilyon kırmızı kan hücresi oksijeni akciğerlerden dokulara taşır. Bu hücre tipi vücutta belki en fazla sayıda bulunan hücredir, ancak vücutta kırmızı kan hücrelerinin işlevlerinden farklı işlevler yapan 75 trilyon hücre daha bulunur. Yani tüm vücutta toplam 100 trilyon hücre vardır.

Vücuttaki hücrelerin çoğu birbirinden belirgin biçimde farklı olsa da tüm hücreler birbirine benzeyen belli temel özelliklere sahiptirler. Örneğin, oksijen tüm hücrelerde hücre işlevlerinin gerektirdiği enerjiyi sağlamak için, karbonhidrat, yağ ya da proteinlerle tepkimeye girer. Üstelik besinleri enerjiye dönüştüren genel mekanizmalar, tüm hücrelerde temel olarak aynıdır, ve tüm hücreler kimyasal reaksiyonların son ürünlerini kendilerini çevreleyen sıvıya verirler.

Hemen hemen bütün hücrelerin kendilerine benzer hücreler üreterek çoğalma yeteneği de vardır. Neyse ki, belli bir tip hücre herhangi bir nedenle hasarlandığında, geriye kalan bu tipteki hücreler gereksinim karşılanıncaya kadar çoğalırlar.

HÜCREDIŞI SIVI—"İÇ ORTAM"

Erişkin insan vücudunun yüzde 60'ı iyon ve diğer maddelerin sudaki çözeltilerinden oluşan bir sıvıdır. Bu sıvının büyük bölümü hücrelerin içinde bulunur ve hücreiçi sıvı (intraselüler sıvı) adını alır, yaklaşık üçte biri ise hücre dışındaki alandadır ve *hücredışı sıvı* (ekstraselüler sıvı) olarak isimlendirilir. Bu hücredışı sıvı tüm vücutta sürekli hareket halindedir. Dolaşımdaki kanla hızla taşınır, daha sonra kan ve doku sıvıları, kapiller damar duvarından difüzyon yoluyla birbirine karışır.

Hücredışı sıvı içinde bulunan iyon ve besinler hücrelerin canlılıklarını sürdürmeleri için gereklidirler. Bu durumda, tüm hücreler aslında aynı ortam içinde -hücredışı sıvıda- yaşarlar. Bu nedenle hücredışı sıvı vücudun *iç ortamı* ya da 150 yıl önce, 19. yüzyılın büyük Fransız fizyologu Claude Bernard'ın (1813-1878) ifade ettiği biçimiyle *milieu intérieur* olarak isimlendirilir.

Hücreler bu iç ortamda uygun konsantrasyonlarda oksijen, glikoz, farklı iyonlar, amino asitler, yağlar ve diğer yapıtaşları bulunduğu sürece yaşayabilirler ve özel işlevlerini yapabilirler.

Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılar Arasındaki Farklar. Hücredışı sıvı çok miktarda *sodyum*, *klor* ve *bikarbonat iyonuyla* birlikte hücreler için gerekli *oksijen*, *glikoz*, *yağ asitleri* ve *amino asitler* gibi besinler içerir. Ayrıca hücrelerden atılmak üzere akciğerlere taşınan *karbondioksit* ve

böbrekler yoluyla atılacak diğer hücresel artıklar da hücredışı sıvı içinde yer alır.

Hücreiçi sıvı hücredışı sıvıdan büyük ölçüde farklıdır; örneğin, hücredışı sıvıda bulunan sodyum ve klor iyonları yerine, çok miktarda *potasyum, magnezyum* ve *fosfat* iyonları hücreiçi sıvısında bulunur. Hücre zarlarından iyonların geçişini düzenleyen özel mekanizmalar hücreiçi ve hücredışı sıvılar arasındaki bu konsantrasyon farklılıklarını korur. Bu taşınma mekanizmaları Bölüm 4'de tartışılmıştır.

HOMEOSTAZ—YAKLAŞIK OLARAK SABİT BİR ÇEVRENİN SÜRDÜRÜLMESİ

1929 yılında Amerikalı fizyolog Walter Cannon (1871-1945) *iç çevrede yaklaşık olarak sabit koşulların sürdürülmesini* tarif etmek için *homeostaz* terimini ilk kez kullanmıştır. Aslında vücuttaki tüm organ ve dokular bu sabit koşulları korumaya yardım etmek üzere görevler üstlenmiştir. Örneğin akciğerler, hücreler tarafından kullanılan oksijeni karşılamak üzere hücredışı sıvıya sürekli oksijen sağlarlar; böbrekler iyon derişimini sabit tutar, sindirim sistemi besinleri sağlar.

Vücudun çeşitli iyonları, besinleri, artık ürünleri ve diğer bileşenleri normalde sabit değerlerden ziyade bir değerler aralığında düzenlenir. Bazı vücut bileşenleri için bu aralık oldukça dardır. Örneğin, kan hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler normalde litrede 5 *nanomol*den (0,000000005 mol/L) bile azdır. Kan sodyum konsantrasyonu da çok sıkı bir şekilde düzenlenir. Sodyum alımında büyük değişiklikler olsa bile sodyum normalde sadece birkaç *milimol/L* kadar değişir. Ancak, sodyum konsantrasyonundaki bu değişiklikler hidrojen iyonundaki değişikliklerin bir milyon katından bile daha fazladır.

Vücuttaki birçok diğer iyonlar, besinler ve maddeler için de olduğu gibi, sodyum ve hidrojen iyon konsantrasyonlarını korumak için güçlü kontrol sistemleri mevcuttur. Bu durum, büyük çevresel değişiklikler ile yaralanma ve hastalık gibi zor durumlara rağmen hücre, doku ve organların normal işlevlerini yerine getirmelerini sağlar.

Bu kitabın büyük bölümü her bir organ ya da dokunun homeostaza nasıl katkıda bulunduğunu anlatmaktadır. Normal vücut fonksiyonları hep beraber homeostaz ve sağlıklı olmaya katkıda bulunan hücre, doku, organlar ile çok sayıda sinirsel, hormonal ve yerel kontrol sistemlerinin birlikte etkilerine gereksinim duyar.

Hastalık sıklıkla homeostazın bozulma durumu olarak düşünülür. Ancak, hastalık varlığında bile, homeostatik mekanizmalar çeşitli kompansasyonlar yoluyla yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi için çalışmaya devam ederler. Bazı durumlarda, bu kompansasyonların kendileri vücut işlevlerinde normal aralıkların dışında büyük sapmalara yol açarak hastalığın primer nedenini kompansatuvar yanıtlardan ayırdetmeyi zorlaştırmaktadır. Örneğin, böbreklerin tuz ve su atma yeteneğini bozan hastalıklar yüksek kan basıncına yol açabilir. Basınç artışı başlangıçta atımın normale dönmesine ve böylece alım ve bibrekten atım dengesinin sürdürülmesine yardımcı olur. Bu denge yaşamın sürdürülmesi için gereklidir, ama uzun zaman süren yüksek kan basıncı, böbrekler dahil çeşitli organlara zarar verebilir. Bu da, kan basıncını daha da yükselterek daha fazla böbrek hasarına neden olur. Böylelikle, yaralanma, hastalık veya vücudun maruz kaldığı büyük çaplı çevresel değişiklikleri izleyen homeostatik kompansasyonlar yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi için gerekli olan "değiş-tokuşu" temsil edebilir, ancak uzun dönemde vücut işlevinde ilave anormalliklere de katkıda bulunabilirler. *Patofizyoloji* bilim dalı hastalık ve yaralanma durumlarında çeşitli fizyolojik süreçlerin nasıl etkilendiklerini açıklamaya çalışır.

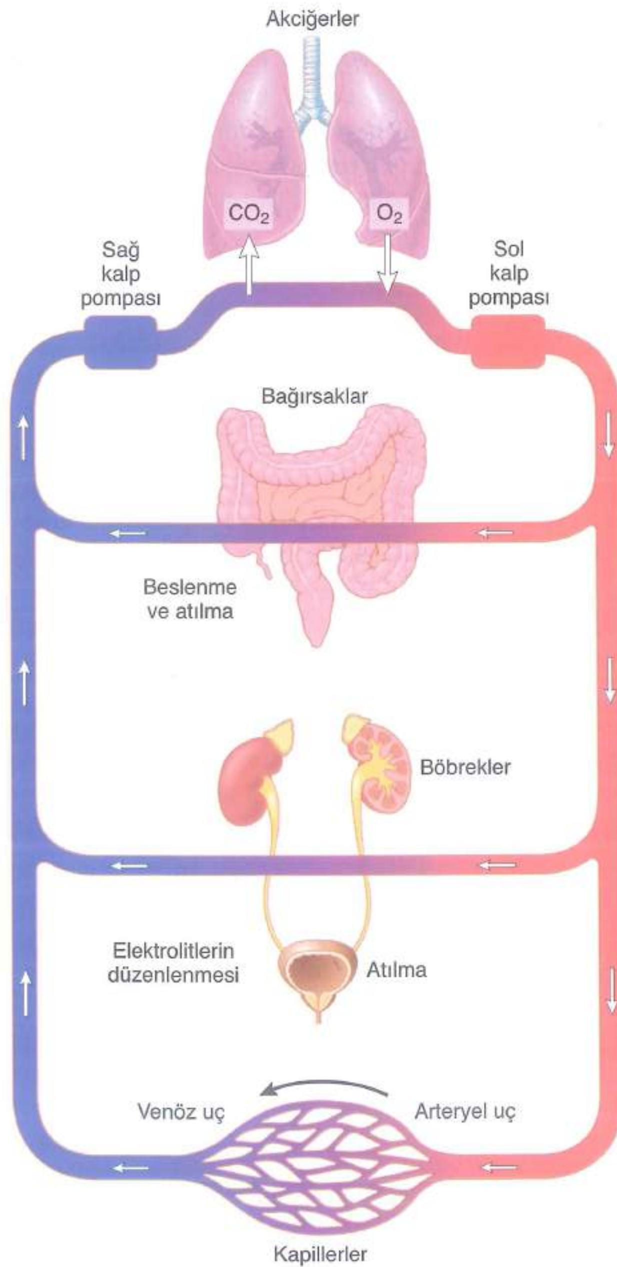
Bu bölüm vücudun farklı işlevsel sistemlerini ve onların homeostaza katkılarını özetlemektedir; daha sonra işlevsel sistemlerin birbirlerini destekleyecek şekilde çalışmalarına izin veren vücudun kontrol sistemlerinin temel teorisini kısaca tartışacağız.

HÜCREDIŞI SIVI TAŞIMA VE KARIŞTIRMA SİSTEMİ-KAN DOLAŞIMI SİSTEMİ

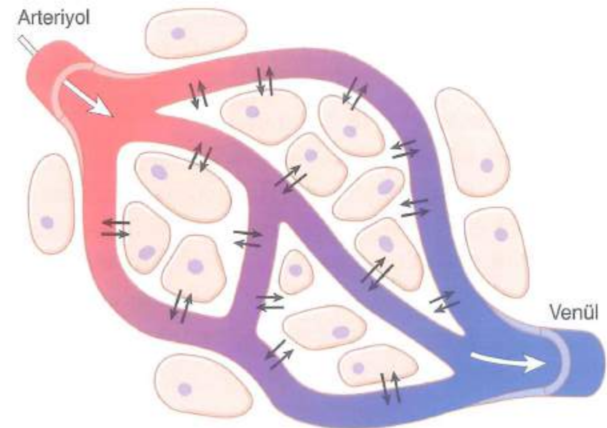
Hücredışı sıvı vücudun tüm bölgelerinde iki aşamada dolaşır. Birinci aşama kanın vücutta damarlar içinde hareketidir, ikinci aşama ise sıvının kapiller damarlar ile doku hücreleri arasında bulunan *hücrelerarası alanlar* (interstisyel aralık) arasında dolaşmasıdır.

Şekil 1-1 kanın genel dolaşımını göstermektedir. Dolaşım yollarındaki bütün kan, dinlenme durumundaki bir insanda tüm dolaşım döngüsünü bir dakikada tamamlar, bu süre aşırı aktif bir insanda dakikada altı kez olacak kadar kısalır.

Kan, kapiller damarlardan geçerken, kanın plazma bölümüyle hücrelerarası alanı dolduran interstisyel sıvı arasında sürekli bir alışveriş gerçekleşir. Bu süreç **Şekil 1-2**'de gösterilmiştir. Kapiller damar çeperleri kan plazmasındaki kapillerlerden geçmek için oldukça büyük olan protein molekülleri dışındaki birçok moleküle geçirgendir. Böylece çok miktarda sıvı ve içinde erimiş haldeki bileşenler kanla doku aralığı arasında, oklarla gösterildiği gibi, iki yöne doğru da *difüze* olabilir. Difüzyon, hem hücrelerarası hem de plazmadaki moleküllerin kinetik hareketlerinden kaynaklanır. Yani, sıvı ve içindeki çözünmüş moleküller hücrelerarası sıvıda ve plazma içinde her yönde hareket eder ve sıçrarlar, kapiller damar deliklerinden de (porlar) geçerler. Hücrelerin bir kapiller damara uzaklığı 50 mikrometreden daha fazla değildir, böylece bütün maddelerin kapillerden hücreye birkaç saniye



Şekil 1-1. Dolaşım sisteminin genel organizasyonu.



Şekil 1-2. Sıvıların ve çözünmüş bileşenlerin kapiller duvarlardan ve hücrelerarası alanlardan difüzyonu.

içinde difüze olması sağlanır. Böylece vücudun her yerindeki hücredışı sıvı—hem plazma hem de hücrelerarası sıvı—sürekli olarak karışır, sonuçta tüm vücutta tam olarak homojen bir bileşimde tutulur.

HÜCREDIŞI SIVIDAKİ BESİNLERİN KAYNAĞI

Solunum Sistemi. **Şekil 1-1**'de kanın her defasında vücudun yanı sıra akciğerlerden de geçtiği görülmektedir. Kan, alveollerden geçerken *oksijeni* bağlar, böylece hücrelerin gereksindiği oksijen sağlanır. Alveol ile pulmoner kapiller damar arasındaki *alveol zarının* kalınlığı sadece 0,4-2 mikrometredir; bu sayede oksijen moleküler hareketlerle bu zardan kana hızla difüze olur.

Gastrointestinal Sistem. Kalbin pompaladığı kanın büyük bölümü sindirim sistemi organlarının çeperlerinden de geçer. Burada karbonhidratlar, yağ asitleri ve amino asitleri içeren çözünmüş çeşitli besin maddeleri ağızdan alınan yiyeceklerden kanın hücredışı sıvısına emilirler.

Karaciğer ve Öncelikle Metabolik İşlev Üstlenen Diğer Organlar. Sindirim sisteminden emilen maddelerin hepsi hücreler tarafından kullanılabilecek durumda olmayabilir. Karaciğer, bu maddelerin birçoğunun kimyasal bileşimini değiştirerek daha iyi kullanılabilir hale getirir. Vücuttaki diğer dokular—yağ hücreleri, sindirim sistemi mukozası, böbrekler ve endokrin bezler—ise emilen besinlerde değişiklik yapılmasına ya da onların gerektiği zaman kullanılmak üzere depo edilmesine yardımcı olurlar. Karaciğer vücutta üretilen bazı atık ürünleri ve alınan zehirli maddeleri de ortadan kaldırır.

İskelet ve Kas Sistemi. İskelet ve kas sistemi vücudun homeostatik işlevlerine nasıl katkı sağlar? Yanıt basit ve açıktır: Kaslar olmasaydı, vücut beslenmesi için gerekli yiyeceklere ulaşabilmek üzere hareket edemezdi. İskelet ve kas sistemi ayrıca olumsuz çevre koşullarından korunabilmek için gerekli hareketliliği de sağlar; bu sistem olmasaydı, homeostatik mekanizmalarıyla birlikte bütün vücut anında tahrip olabilirdi.

METABOLİZMA ATIKLARININ UZAKLAŞTIRILMASI

Karbondioksidin Akciğerler Tarafından Atılması. Kanın akciğerlerden oksijeni taşımasıyla eşzamanlı olarak, karbondioksit de kandan alveol havasına geçer; solunum hareketleriyle alveol havasının içeri ve dışarı taşınması karbondioksidin atmosfere verilmesini sağlar. Karbondioksit metabolizma sonucu oluşan tüm son ürünler arasında en fazla miktarda oluşanıdır.

Böbrekler. Kan böbreklerden geçerken hücrelere gerekli olmayan karbondioksit dışındaki maddelerin çoğu

plazmadan uzaklaştırılır. Bu maddeler arasında üre ve ürik asit gibi hücre metabolizmasının farklı son ürünleri ve beslenme sırasında alınan, hücredışı sıvıda birikebilecek fazla su ve iyonlar da bulunur.

Böbrekler işlevlerini önce çok miktarda plazmayı glomerüllerden tübüllere süzerek, daha sonra da vücut için gerekli olan glikoz, amino asitler, yeterli miktarda su ve iyonların büyük bölümünü geri emerek gerçekleştirirler. Vücudun, gereksinim duymadığı maddelerin çoğu, özellikle üre gibi metabolik atıklar çok az emilirler ve böbrek tübüllerinden idrara geçerler.

Gastrointestinal Sistem. Gastrointestinal sisteme giren sindirilmemiş maddeler ve bazı metabolizma atıkları feçes ile vücuttan uzaklaştırılırlar.

Karaciğer. Karaciğerin işlevleri arasında vücuda alınan birçok ilaç ve kimyasal maddenin zehirsizleştirilmesi ve vücuttan uzaklaştırılması da vardır. Karaciğer bu atıkların çoğunu sonunda feçes yoluyla vücuttan atılmak üzere safraya salgılar.

VÜCUT İŞLEVLERİNİN DÜZENLENMESİ

Sinir Sistemi. Sinir sistemi üç temel bölümden oluşmuştur: *duysal girdi bölümü, merkezi sinir sistemi* (veya *entegratif bölüm*) ve *motor çıktı bölümü*. Duysal reseptörler vücudun ya da dış ortamın durumunu saptar. Örneğin deride bulunan reseptörler derinin herhangi bir noktasına değen bir cismin yerini bilmemizi sağlar. Gözler çevrenin görsel görüntüsünü sağlayan duysal organlardır. Kulaklar da duysal organlardır. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten oluşmuştur. Beyin bilgiyi saklar, düşünceleri üretir, istekleri yaratır ve duyulara yanıt olarak vücudun göstereceği tepkileri belirler. Daha sonra sinir sisteminin motor çıktı bölümünden uygun sinyaller iletilerek işin yapılması sağlanır.

Sinir sisteminin önemli bir bölümü *otonom sinir sistemi* olarak isimlendilir. Bu sistem bilinçaltı düzeyde çalışır ve kalbin pompalama aktivitesinin düzeyi, sindirim sisteminin hareketleri ve vücuttaki salgı bezlerinin salgı yapması gibi birçok iç organın işlevini denetler.

Hormon Sistemleri. Vücutta bulunan sekiz ana *endokrin bez, hormon* adı verilen kimyasal maddeler sentezler. Hormonlar hücredışı sıvı içinde tüm vücuda dağılır ve hücresel işlevlerin düzenlenmesine yardımcı olurlar. Örneğin *tiroid hormunu* bütün hücrelerde kimyasal reaksiyonların çoğunun hızını artırır, bu yolla vücut aktivitesinin temposunun oluşumuna yardım eder. *İnsülin*, glikoz metabolizmasını kontrol eder; *böbreküstü bezi hormonları*, sodyum ve potasyum iyonlarını ve protein metabolizmasını kontrol eder; *paratiroid hormonu* ise kemik kalsiyumunu ve fosfatını kontrol eder. Bu şekilde hormonlar sinir sistemini tamamlayan bir kontrol sistemi oluşturur. Sinir sistemi temel olarak vücuttaki kas ve salgı aktivitesini denetlerken, hormonal sistem temel olarak metabolik işlevleri denetler. Sinir sistemi ve hormonal sistem birlikte normalde vücuttaki tüm organ sistemlerini kontrol etmek üzere koordineli bir şekilde çalışırlar.

VÜCUDUN KORUNMASI

Bağışıklık Sistemi. Bağışıklık sistemi, bakteriler, virüsler parazitler ve mantarlar gibi patojenlerden vücudu koruyan beyaz kan hücreleri (lökositler), beyaz kan hücrelerinden türemiş doku hücreleri, timus, lenf düğümleri, ve lenf damarlarından oluşur. Bağışıklık sisteminin vücuda sağladığı mekanizmalar: 1) kendi hücrelerini yabancı hücrelerden ve maddelerden ayırt etmek ve 2) istilacıyı *fagositoz* yoluyla veya *duyarlı lenfositler* üreterek yok etmek veya istilacıyı yok eden ya da etkisiz kılan özel proteinler (örneğin *antikorlar*) üretmektir.

Deri ve Ekleri. Deri ile ekleri (saç, tırnaklar, salgı bezleri ve diğer yapılar), vücudun daha derindeki dokularını ve organlarını örter, darbelerin hızını keser ve korur. Deri genellikle vücudun iç çevresi ile dış dünya arasında bir bariyer oluşturur. Deri aynı zamanda ısı düzenlenmesi, atık maddelerin uzaklaştırılması için önemlidir, ayrıca vücut ve dış çevre arasında duysal bir arayüz sağlar. Deri genellikle vücut ağırlığının %12-15'ini oluşturur.

ÜREME

Üreme kimi zaman homeostatik bir işlev olarak değerlendirilmez. Oysa üreme, ölen bireylerin yerini alacak yeni bireylerin oluşumunu sağlayarak homeostazın sürdürülmesine yardım eder. Bu ifade biçimi *homeostaz* teriminin kullanımı açısından biraz zorlama olarak düşünülebilir, ama sonuç olarak, aslında bütün vücut yapıları yaşamın otomatikliğini ve sürekliliğini korumaya yardımcı olacak şekilde düzenlenmiştir.

VÜCUDUN KONTROL SİSTEMLERİ

Vücutta binlerce kontrol sistemi bulunur. Bunlar arasında en karmaşık olanı, bütün hücrelerde hücreiçi ve hücredışı işlevleri kontrol eden genetik kontrol sistemleridir. Bu konu Bölüm 3'de anlatılmaktadır.

Diğer kontrol sistemlerinden birçoğu, organların değişik bölümlerinin işlevlerini kontrol etmek üzere *organların içinde* iş görür. Bazı kontrol sistemleri ise *organlar arası ilişkiyi kontrol etmek* üzere tüm vücut düzeyinde etkilidir. Örneğin, solunum sistemi sinir sistemiyle birlikte çalışarak hücredışı sıvıdaki karbondioksit derişimini

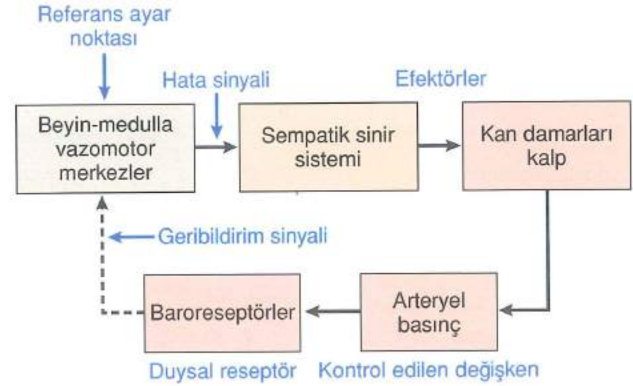
düzenler. Karaciğer ve pankreas birlikte çalışarak hücredışı sıvıdaki glikoz derişimini düzenler. Böbrekler hücredışı sıvıdaki hidrojen, sodyum, potasyum, fosfat ve diğer iyonların derişimlerini düzenler.

KONTROL MEKANİZMALARINA ÖRNEKLER

Hücredışı Sıvısında Oksijen ve Karbondioksit Derişimlerinin Düzenlenmesi. Oksijen hücredeki kimyasal reaksiyonlar için gereken en önemli maddelerden biri olduğu için, vücudun hücredışı sıvısının oksijen konsantrasyonunu kesin ve sabit sınırlar içinde tutan özel bir kontrol mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizma ilke olarak bütün kırmızı kan hücrelerinde bulunan *hemoglobinin* kimyasal niteliklerine bağlıdır. Kan, akciğerlerden geçerken hemoglobin oksijene bağlanır. Daha sonra kan doku kapiller damarlarından geçerken eğer bu bölgede zaten yüksek düzeyde oksijen varsa, hemoglobin oksijene yüksek bir afinite gösterdiği için oksijeni serbest bırakmaz. Fakat eğer doku sıvısındaki oksijen derişimi çok düşükse, uygun derişimi sağlamak üzere yeterince oksijen serbest bırakılır. Yani dokulardaki oksijen derişiminin düzenlenmesi temel olarak hemoglobinin kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bu düzenlemeye hemoglobinin *oksijen-tamponlayıcı işlevi* denir.

Hücredışı sıvıdaki karbondioksit konsantrasyonu çok farklı bir yolla düzenlenir. Karbondioksit, hücrelerdeki oksidatif reaksiyonların temel son ürünüdür. Eğer hücrelerde oluşan karbondioksidin tümü doku sıvılarında birikseydi, kısa bir süre sonra hücrelerin enerji veren reaksiyonlarının tümü dururdu. Neyse ki, kan karbondioksit konsantrasyonunun artışı *solunum merkezini uyarır* ve bireyin derin ve hızlı solunum yapmasına neden olur. Böylece karbondioksidin solunumla atılması artar, karbondioksidin kan ve doku sıvılarından uzaklaştırılması sağlanır. Bu olay, konsantrasyon normale dönünceye kadar devam eder.

Arteryel Kan Basıncının Düzenlenmesi. Arter basıncının düzenlenmesine birkaç sistem katılır. Bunlardan biri olan *baroreseptör sistemi*, hızlı çalışan bir kontrol sisteminin basit ve mükemmel bir örneğidir (**Şekil 1-3**). Boyundaki karotis arterin çatallanma bölgesinde ve aort arkının duvarlarında bulunan çok sayıdaki sinir reseptörü, baroreseptör adını alır ve arter duvarının gerilmesiyle uyarılır. Arter basıncı arttığı zaman baroreseptörler beyindeki medullaya yoğun bir dizi uyaran gönderir. Bu bölgeye gelen uyarılar *vazomotor merkezi* baskılar, vazomotor merkezden sempatik sinirler aracılığıyla kalbe ve kan damarlarına giden uyarıların sayısı azalır. Bu uyarıların olmaması kalbin pompa olarak çalışmasını azaltır ve kan damarlarının gevşemesini sağlar, böylece damarlardan kan akışı kolaylaşır. Bu iki etken birlikte arteryel kan basıncının normale dönmesini sağlar.



Şekil 1-3. Arteryel basıncın arteryel baroreseptörler aracılığıyla negatif geribildirim kontrolü. Duysal reseptörlerden (baroreseptörler) gelen sinyaller, beynin medullasına yollanır ve burada bir referans ayar noktası ile karşılaştırılır. Arteryel basınç normalin üzerine çıktığı zaman, bu anormal basınç baroreseptörlerden beynin medullasına doğru sinir uyarılarını artırır; burada, gelen sinyaller ayar noktası ile karşılaştırılarak bir hata sinyali oluşturulur ve bu da sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır. Azalmış sempatik aktivite kan damarlarının genişlemesine yol açarak ve kalbin pompalama aktivitesini azaltarak, sonuçta arteryel basıncı mormale döndürür.

Bunun aksine arter basıncının normal değerlerin altına düşmesi, gerim reseptörlerinin gevşemesine neden olur, bu vazomotor merkezin normalden daha aktif olmasına izin verir. Bunun sonucunda kalbin pompaladığı kan miktarı artar, damarlar daralır ve böylece kan basıncı normal değerine yükselir.

Hücredışı Sıvısının Önemli Bileşenlerinin Normal Değer Aralıkları ve Fiziksel Özellikleri

Hücredışı sıvının önemli bileşenleri ve fiziksel nitelikleri, normal değerleri, normal sınırları, ölüme neden olmayacak maksimum sınırlarıyla birlikte **Tablo 1-1**'de sıralanmıştır. Her bir değer için normal sınırların dar bir aralıkta bulunduğuna dikkat ediniz. Bu sınırların dışındaki değerler genellikle bir hastalığa, yaralanmaya veya çevresel etkenlere bağlıdır.

Daha önemlisi, bu değerlerin aşılması ölüme neden olabilir. Örneğin, vücut sıcaklığının normale göre 7°C yükselmesi bile, hücreleri haraplayacak hücresel metabolizma artışına neden olan kısır bir döngüye yol açabilir. Vücudun asit-baz dengesinin de dar sınırlar içinde tutulduğuna dikkat ediniz. Normal pH değeri olan 7,4'ün her iki yöne doğru yalnızca 0,5 kadar değişmesi öldürücüdür. Bir başka önemli faktör potasyum iyonudur, çünkü derişimi normalin üçte birinin altına düştüğünde sinirlerin uyaran taşıma yetenekleri kaybolduğu için kişi felç olabilir. Tersine, potasyum derişiminin normalin iki ya da üç katına yükselmesi kalp kasının ciddi biçimde baskılanmasına neden olur. Kalsiyum iyonunun derişimi normalin yarısına düşerse tüm vücutta periferik sinirlerin kendiliğinden uyarı oluşturması nedeniyle tetanik kas kasılmaları oluşur.

Tablo 1-1 Hücredışı Sıvısının Önemli Bileşenleri ve Fiziksel Özellikleri.

	Normal Değer	Normal Aralık	Kısa-Süreli İse Öldürücü Olmayan Yaklaşık Sınır	Birim
Oksijen (Venöz kanda)	40	35-45	10-1000	mm Hg
Karbondioksit (venöz kanda)	45	35-45	5-80	mm Hg
Sodyum iyonu	142	138-146	115-175	mmol/L
Potasyum iyonu	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/L
Kalsiyum iyonu	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/L
Klor iyonu	106	103-112	70-130	mmol/L
Bikarbonat iyonu	24	24-32	8-45	mmol/L
Glikoz	90	75-95	20-1500	mg/dl
Vücut sıcaklığı	98,4 (37,0)	98-98,8 (37,0)	65-110 (18,3-43,3)	°F (°C)
Asit-baz	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

Glikoz derişimi normalin yarısına düşerse kişide sıklıkla aşırı zihinsel uyarılabilirlik ve hatta konvülsiyonlar ortaya çıkabilir.

Bu örneklerden yola çıkarak bir değerin neden son derece titizlikle sabit tutulduğunu, hatta vücudun sağlıklı kalmasını sağlayan çok sayıda kontrol sisteminin varlık nedenini de anlayabiliriz. Bu kontrol sistemlerinden herhangi birinin yokluğu, ciddi bir hastalık ya da ölümle sonuçlanabilir.

KONTROL SİSTEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Yukarıda verilen homeostatik kontrol mekanizması örnekleri vücuttaki binlerce kontrol sisteminden yalnızca birkaçıdır. Bu kontrol mekanizmaları bu bölümde açıklandığı gibi belli ortak özelliklere sahiptirler.

Kontrol Sistemlerinin Çoğu Negatif Geribildirim Niteliğindedir

Vücutta kontrol sistemlerinin çoğu *negatif geribildirim* yoluyla çalışır. Bu çalışma yolu daha önce anlatılan homeostatik kontrol sistemleri gözden geçirerek tanımlanabilir. Karbondioksit derişiminin düzenlenmesinde, hücredışı sıvıda karbondioksit derişiminin artışı akciğer ventilasyonunun artmasına neden olur. Bu, akciğerlerden atılan karbondioksit miktarını artırarak derişimin düşmesini sağlar. Bir başka deyişle karbondioksit derişiminin artışı, başlatan uyarıya *zıt (negatif)* yönde bir etki göstererek derişimin normale doğru azalmasına neden olan bir mekanizmayı çalıştırmıştır. Tersine, karbondioksit derişimi çok düşerse, bu derişimi artıran bir mekanizmanın işlemesine neden olur. Bu yanıt da başlatan uyarıya zıt yönde iş görmüş olur.

Arter basıncını düzenleyen mekanizmalarda basınç yükselmesi, basıncı düşüren bir dizi tepkiyi harekete geçirir, basıncın düşmesi ise basıncı artıran mekanizmaları devreye sokar. Her iki durumda da yanıt, başlatan etkene zıt yöndedir.

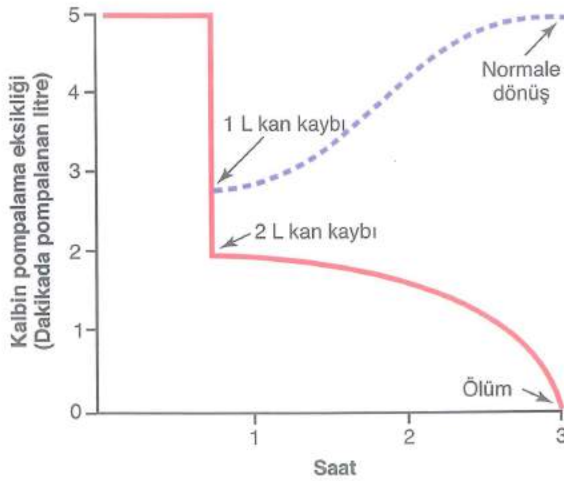
Bu nedenle genellikle bazı faktörler eksik ya da fazla olduğunda bir kontrol sistemi *negatif geribildirimi* başlatır; bu, o faktörün değerini normal düzeye çeken bir dizi değişikliği içerir, böylece homeostaz korunmuş olur.

Bir Kontrol Sisteminin "Kazancı". Sabit koşulları korumakla görevli bir kontrol sisteminin etkinlik düzeyi negatif geribildirimin *kazancıyla* belirlenir. Örneğin, baroreseptör basınç kontrol sistemi çalışmayan bir bireye çok miktarda kan transfüzyonu yapıldığını ve arteryel kan basıncının 100 mm Hg'den 175 mm Hg'ye yükseldiğini varsayalım. Aynı bireye daha sonra aynı miktarda kanı bu kez baroreseptör sistemi çalışırken verdiğimizi ve bu kez kan basıncının 100 mm Hg'den 125 mm Hg'ye çıktığını düşünelim. Bu durumda geribildirim kontrol sistemi -50 mm Hg'lik bir "düzeltme" sağlamıştır (175-125=50). Basınçtaki +25 mm Hg'lik artış "hata" olarak isimlendirilir ve kontrol sisteminin değişikliği düzeltme açısından %100 verimle çalışmadığını gösterir. Sistemin kazancı aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{Kazanç} = \frac{\text{Düzeltme}}{\text{Hata}}$$

O halde, baroreseptör sistemi örneğinde, -50 mm Hg'lik düzeltmeye karşı devam eden +25 mm Hg'lik hata vardır. Bu durumda bu bireyin baroreseptör sisteminin kazancı, (-50) / (+25)= -2'dir. Yani, arteryel kan basıncını artıran ya da azaltan bir bozukluğun, bu kontrol sistemi olmadan oluşturabileceği etkinin yalnızca üçte birini oluşturabildiğini göstermektedir.

Başka fizyolojik kontrol sistemlerinin sağladığı kazançlar, baroreseptör sistemininkinden daha fazladır. Örneğin vücut sıcaklığını kontrol eden sistemin kazancı kişi orta derecede soğuk havaya maruz bırakıldığında yaklaşık -33'dür. Bu durumda, sıcak kontrol sisteminin, baroreseptör basınç kontrol sisteminden çok daha etkili olduğu görülebilir.



Şekil 1-4. Bir litre kan kaybından sonra *negatif geribildirim* yoluyla kalbin pompalama etkinliğinin normale dönüşü. İki litre kan kaybında ise *pozitif geribildirim* ölüme neden olur.

Pozitif Geribildirim Bazen Kısır Döngüye ve Ölüme Yol Açabilir

Vücutta çalışan kontrol sistemlerinin çoğunun neden pozitif değil de negatif geribildirim ile çalıştığı sorusu sorulabilir. Eğer pozitif geribildirimin yapısını dikkate alırsanız, pozitif geribildirimin durumun sabit tutulmasına değil, giderek daha fazla bozulmasına, ve bazı durumlarda ölüme, yol açabileceğini görebilirsiniz.

Şekil 1-4'de pozitif geribildirimden kaynaklanabilecek ölüme bir örnek görülüyor. Bu şekilde kalbin pompalama gücü gösterilmektedir, normalde kalp dakikada yaklaşık 5 litre kan pompalar. Eğer birdenbire 2 litre kan kaybedilirse vücutta kalan kan miktarı kalbin etkin bir pompa olarak çalışmasına yetmez. Sonuçta arterdeki kan basıncı düşer ve koroner damarlarla kalbe ulaşan kan miktarı azalır. Bu, kalp kasının zayıflamasına ve pompa etkinliğinin daha da azalmasına neden olur. Koroner damarlara ulaşan kan daha da azalır, kalp biraz daha güçten düşer. Bu süreç tekrar tekrar kendini yineler ve ölümle sonuçlanır. Burada her bir geribildirim aşamasının kalbin daha da zayıflamasına neden olduğuna dikkat ediniz. Diğer bir deyişle, burada olayı başlatan uyarı, kendisinin güçlenmesine neden olmaktadır, bu *pozitif geribildirim*'dir.

Pozitif geribildirim bir "kısır döngü" olarak da tanımlanabilir, ancak fazla güçlü olmayan bir pozitif geribildirim döngüsü vücudun negatif geribildirim kontrol mekanizmaları tarafından baskılanabilir. Örneğin yukarıda sözü edilen kişiden 2 litre yerine 1 litre kan alınırsa kalp debisini ve arter basıncını kontrol eden normal negatif geribildirim mekanizmaları, pozitif geribildirime üstün gelecek ve hasta **Şekil 1-4**'de noktalı eğriyle gösterildiği gibi iyileşebilecektir.

Pozitif Geribildirim Bazen Yararlı Olabilir. Bazı nadir durumlarda vücut pozitif geribildirimi kendi yararına kullanmayı öğrenir. Kanın pıhtılaşması pozitif geribildirimin işe yarayacak biçimde kullanılmasına bir örnektir. Bir kan damarı yırtıldığı ve bir pıhtı oluşmaya başladığı zaman, *pıhtılaşma faktörleri* adı verilen çok sayıda enzim, pıhtının kendi içinde aktive edilir. Bu enzimlerden bazıları diğerleri üzerine etki ederek pıhtının hemen yakınındaki bölgede bulunan aktiflenmemiş enzimleri aktifler ve pıhtının büyümesini sağlar. Bu süreç damardaki delik kapanıp kanama duruncaya kadar devam eder. Bazen bu mekanizma kendiliğinden işlemeye başlar ve istenmeyen pıhtıların oluşumuna neden olur. Çoğu akut kalp krizi, koroner arter içinde yer alan bir aterosklerotik plak üzerinde oluşmaya başlayan pıhtının arter tamamen tıkanıncaya kadar büyümesi nedeniyle ortaya çıkar.

Doğum, pozitif geribildirimin geçerli olduğu durumlar için bir başka örnektir. Uterus kasılmaları bebeğin başını servikse doğru yeterince güçlü biçimde itmeye başladığında gerilen serviksten başlayan uyarılar uterus gövdesindeki kaslara iletilerek bu kasların daha güçlü kasılmasını sağlar. Böylece, uterus kasılmalarının artması serviksin daha fazla gerilmesine, bu gerilme uterus kaslarının daha şiddetli kasılmasına neden olur. Bu süreç yeterince güçlendiği zaman doğum gerçekleşir. Eğer kasılmalar yeterince güçlü değilse, genellikle azalıp, yok olurlar ve tekrar başlamadan önce birkaç gün geçer.

Pozitif geribildirimin bir başka önemli kullanım yeri sinir sinyallerinin oluşumudur. Bir sinir lifi zarının uyarılması, zarda bulunan sodyum kanallarından hücre içine bir miktar sodyumun sızmasına neden olur. Lif içine giren sodyum zarın potansiyelini değiştirir, bu da daha fazla kanalın açılmasına, zar potansiyelinin daha da fazla değişmesine ve yine daha da fazla kanalın açılmasına yol açar. Böylece hafif bir sodyum sızıntısı hücre içine çok miktarda sodyum girişi patlamasına yol açar, bu da sinirde aksiyon potansiyelini oluşturur. Oluşan aksiyon potansiyeli, lifte hem hücre içinde, hem de hücre dışında elektrik akımları oluşturur ve yeni aksiyon potansiyellerini başlatır. Olay, uyarı sinir lifinin tüm sonlanmalarına ulaşıncaya kadar devam eder.

Pozitif geribildirimin yararlı olduğu her durumda pozitif geribildirimin kendisi, bir negatif geribildirim sürecinin bir parçasıdır. Örneğin, pıhtılaşma olayında pıhtılaşmadaki pozitif geribildirim süreci, kan hacminin korunmasını sağlayan bir negatif geribildirimdir. Sinir sinyallerini oluşturan pozitif geribildirim süreci, sinirin aynı zamanda sinirsel kontrol sistemleri içindeki binlerce negatif geribildirim mekanizmasına katılmasını sağlar.

Kontrol Sistemlerinin Daha Karmaşık Bazı Tipleri-Adaptif Kontrol

Kitabın daha sonraki bölümlerinde sinir sistemini incelerken bu sistemin birbiriyle bağlantılı çok sayıda kontrol mekanizmaları olduğunu göreceğiz. Bunlardan bazıları,

yukarıda anlatılanlara benzer basit geribildirim sistemleridir, ancak birçoğu daha karmaşıktır. Örneğin, vücudun bazı hareketleri çok hızlıdır ve hareketi kontrol etmek için vücudun periferik bölümünden gelen sinyallerin beyne kadar bütün bir sinir lifi boyunca gitmesi ve verilen yanıtın yeniden perifere taşınması için yeterli zaman yoktur. Beyin bu durumda *ileri-beslemeli kontrol* adı verilen bir ilkeyle gerekli kasların kasılmasını sağlar. Hareket eden bölümden gelen duysal sinir sinyalleri, daha sonra beyne, yapılan hareketin doğru olup olmadığı konusunda bilgi verir. Eğer doğru değilse beyin, aynı hareketin gerektiği bir sonraki denemede kasa gönderilen ileri beslemeli sinyalleri düzeltir. Bir düzeltme daha gerekiyorsa, bu düzeltme bir sonraki harekette yapılır. Buna *adaptif kontrol* denir. Adaptif kontrol bir anlamda gecikmiş bir negatif geribildirim sayılabilir.

Bu örnek vücuttaki kontrol sistemlerinin ne kadar karmaşık olabileceğini göstermektedir. İnsanın yaşamı bu sistemlerin tümüne bağlıdır. Bu nedenle bu kitabın büyük bölümü bu yaşam-sağlayan mekanizmaların tartışılmasına ayrılmıştır.

ÖZET-VÜCUDUN OTOMATİK İŞLEYİŞİ

Bu bölümün amacı önce, vücudun bir bütün olarak organizasyonunu tanımlamak ve ikinci olarak da vücudun farklı bölümlerinin bir uyum içinde çalışma yollarını vurgulamaktır. Özetle, vücut yaklaşık *100 trilyon hücrenin bir sosyal düzen içinde*, bazıları *organ* adını alan farklı işlevsel yapılar halinde düzenlenmesiyle oluşur. Her işlevsel yapı, *iç ortam* olarak isimlendirilen hücre-dışı sıvıdaki homeostatik koşulların korunması için bir görev üstlenir. Bu iç ortamdaki normal koşullar korunduğu sürece vücuttaki hücreler yaşamaya ve işlev görmeye devam ederler. Böylece, her hücre, homeostazdan yarar sağlar ve karşılığında da her hücre homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Bu karşılıklı etkileşimler bir ya da birden fazla işlevsel sistem, üstlendiği işlevi yerine getiremez duruma gelinceye kadar, vücudun sürekli otomatik işleyişini sağlar. Bir hücre grubunun işleyişi bozulduğu zaman, vücuttaki bütün hücreler etkilenir. İşlev bozukluğunun aşırılığı ölüme yol açarken, daha hafif işlev bozuklukları hastalıkla sonuçlanır.

Kaynaklar

Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. Am Sci 60:608, 1972.
Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.
Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 9(3):399, 1929.
Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292:H1209, 2007.
Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. Science 295:1664, 2002.
DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 289:R633, 2005.
Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. Science 288:100, 2000.
Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P: Metabolism and the circadian clock converge. Physiol Rev 93:107, 2013.
Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis. FEBS Lett 582:132, 2008.
Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. J Clin Invest 116:1767, 2006.
Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. Nat Rev Neurosci 5:13, 2004.
Orgel LE: The origin of life on the earth. Sci Am 271:76,1994.
Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB: Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 90:859, 2010.
Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.
Srinivasan MV: Honeybees as a model for the study of visually guided flight, navigation, and biologically inspired robotics. Physiol Rev 91:413, 2011.
Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.



BÖLÜM 2

ÜNİTE I

Hücre ve İşlevleri

İnsanda bulunan 100 trilyon hücrenin her biri yaşayan yapılardır ve kendilerini çevreleyen sıvı uygun besinleri içerdiği sürece aylar veya yıllar boyunca yaşamlarını sürdürebilirler. Vücudun ana yapı taşı olan hücreler, vücudun doku ve organlarının yapısını oluştururlar, besinleri sindirerek enerjiye dönüştürürler ve özelleşmiş fonksiyonları gerçekleştirirler. Hücreler ve ayrıca hücreler tarafından sentezlenecek maddelerin kontrolünü ve hücrelerin kendilerini kopyalamasına izin verilmesini sağlayan vücudun genetik kodunu içerirler.

Vücuttaki organların ve diğer yapıların işlevlerini anlamak için önce hücrenin temel organizasyonunu ve hücre bölümlerinin işlevlerini anlamamız gerekir.

HÜCRENİN ORGANİZASYONU

Işık mikroskobunda görülen tipik bir hücre **Şekil 2-1**'de gösterilmiştir. Hücrenin iki ana bölümü *çekirdek* ve *sitoplazmadır.* Çekirdek, sitoplazmadan bir *çekirdek zarı* ile ayrılmıştır ve sitoplazma, kendini çevreleyen sıvıdan *plazma zarı* olarak da adlandırılan *hücre zarı* ile ayrılır.

Hücreyi oluşturan farklı maddeler topluca *protoplazma* olarak adlandırılır. Protoplazma esas olarak beş temel maddeden oluşur: su, elektrolitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar.

Su. Hücrenin temel sıvı ortamı sudur ve yağ hücreleri hariç olmak üzere birçok hücrenin %70-85'i sudan oluşmuştur. Hücredeki birçok kimyasal madde suda çözünmüş durumdadır. Diğer maddeler suyun içerisinde parçacıklar halinde süspansiyon oluşturmuştur. Kimyasal reaksiyonlar, erimiş kimyasalların arasında, süspansiyon halindeki parçacıkların veya zarların yüzeyinde gerçekleşir.

İyonlar. Hücre içindeki en önemli iyonlar *potasyum, magnezyum, fosfat, sülfat, bikarbonat* ve daha az miktarlarda *sodyum, klor* ve *kalsiyumdur.* Bu iyonlar hücreiçi ve hücredışı sıvılar arasındaki ilişkilerin yer aldığı Bölüm 4'te ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

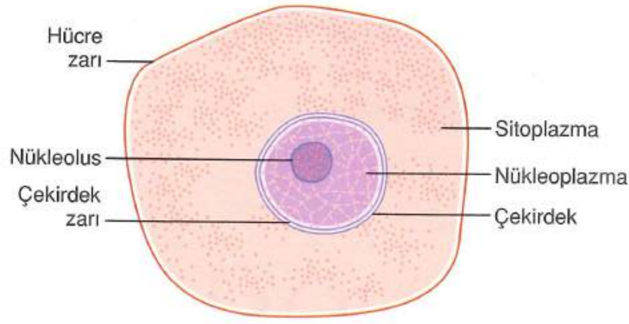
İyonlar, hücresel reaksiyonlar için gerekli olan inorganik kimyasalları oluştururlar ve ayrıca iyonlar bazı hücresel kontrol mekanizmalarının işlemesi için de gereklidirler. Örneğin, hücre zarı üzerinde etkili olan iyonlar, sinir ve kas liflerinde elektrokimyasal uyarıların iletisini sağlamak için gereklidir.

Proteinler. Normalde hücre kütlesinin %10-20'sini oluşturan ve birçok hücrede sudan sonra en fazla miktarda bulunan madde proteindir. Proteinler *yapısal proteinler ve işlevsel proteinler* olarak ikiye ayrılabilir.

Hücrede bulunan *yapısal proteinler* çoğunlukla birçok protein molekülünün polimeri olan uzun filamentler şeklindedir. Bu tür hücreiçi iplikçiklerin en bilinen kullanımı *mikrotübüller* şeklindedir. Mikrotübüller silya, sinir aksonu ve mitoz geçiren hücrelerin mitotik iğcikleri gibi bazı "hücre iskeleti" olan organelleri oluştururlar. Ayrıca hücrenin sitoplazma ve nükleoplazma kısımlarının kendi bölmelerinde birlikte kalmalarını sağlayan ince filamentöz tübüllerin karmaşık kütleleri de bu iplikçikler tarafından meydana getirilir. Fibriler proteinler hücredışında özellikle bağ dokusunun kollajen ve elastin liflerinde ve kan damarı duvarlarında, tendonlar, ligamentler ve bunlara benzer yapıların içinde bulunurlar.

İşlevsel proteinler tamamen farklı tiptedir ve genellikle tübüloglobüler şekildeki birkaç molekülün birleşmesiyle oluşmuştur. Bu proteinler genellikle hücrede *enzim* işlevi görür ve fibriler proteinlerin aksine hücre sıvısı içerisinde sıklıkla hareketlidirler. Önemli bir bölümü de hücre içindeki zarsı yapılara yapışık durumdadır. Bu enzimler hücre sıvısı içerisindeki diğer maddelerle doğrudan ilişki içerisindedir ve hücre içerisindeki özgül kimyasal reaksiyonları katalizlerler. Örneğin, glikozu bileşenlerine ayırdıktan sonra bunları oksijenle birleştirip; karbondioksit ve suyu oluştururken eşzamanlı olarak hücresel işlevler için gerekli enerjinin sağlanması bir dizi protein enzim tarafından katalizlenir.

Lipitler. Lipitler, gruplar halinde bir arada bulunan ve ortak özellikleri yağ çözücülerde erimek olan birkaç tip maddeden oluşur. *Fosfolipitler* ve *kolesterol* özellikle önemli lipitlerdir ve bunlar toplam hücre kütlesinin %2'sini oluştururlar. Fosfolipit ve kolesterolün önemli bir özelliği suda erimemesidir. Bu özellik hücre zarı ve farklı hücre bölümlerinin birbirinden ayrılmasını sağlayan hücreiçi zar bariyerlerinin oluşumunu sağlar.



Şekil 2-1. Hücre yapılarının ışık mikroskobundaki görünüşü.

Fosfolipitlere ve kolesterole ilaveten bazı hücreler büyük miktarlarda *nötral yağlar* ismi de verilen *trigliseritleri* içerirler. *Yağ hücrelerinde* hücre kütlesinin %95'i trigliseritlerden oluşmuştur. Bu hücrelerde depolanan yağ, vücudun temel enerji kaynağını oluşturur. Bunlar, vücudun gereksinim duyduğu her durumda çözünerek enerji sağlayan ana depolardır.

Karbonhidratlar. Karbonhidratlar glikoprotein moleküllerinin bir parçası olmak dışında yapısal işlevlerde çok az görev alırlar ama hücrenin beslenmesinde esas rolü oynarlar. İnsan hücrelerinin çoğunda karbonhidrat depoları fazla büyük değildir ve genellikle toplam kütlenin %1'ini oluştururlar. Bu oran kas hücrelerinde %3'e ve zaman zaman karaciğer hücrelerinde %6'ya kadar çıkar. Bununla birlikte çözünmüş glikoz şeklinde karbonhidrat hücredışı sıvıda her zaman kullanılabilir durumdadır. Ayrıca az miktarda karbonhidrat hücrelerde *glikojen* şeklinde depolanır. Glikozun suda çözünmeyen bir polimeri olan glikojen, hücrelerin enerji ihtiyaçları olduğu durumlarda depolimerize olarak hızlı bir şekilde bu ihtiyacı karşılamak amacıyla kullanılır.

HÜCRENİN FİZİKSEL YAPISI

Hücre, *hücreiçi organelleri* adı verilen yüksek bir organizasyon gösteren fiziksel yapıları kapsar. Her bir organelin fiziksel yapısı, hücrenin; fonksiyonu için hücrenin kimyasal bileşenleri kadar önemlidir. Örneğin organellerden biri olan *mitokondriler* olmasaydı hücrenin enerji desteğinin %95'inden fazlası birden bire kesilirdi. Hücrenin en önemli organelleri ve diğer yapıları **Şekil 2-2**'de gösterilmiştir.

HÜCRENİN ZAR YAPILARI

Hücrenin bütün organelleri, temel olarak lipit ve proteinlerden oluşan bir zarla çevrelenmiştir. Bunlar *hücre zarı, çekirdek zarı, endoplazmik retikulum zarı, mitokondrilerin lizozomların* ve *Golgi aygıtının* zarları olarak sayılabilir.

Zar yapısındaki lipitler, suyun ve suda eriyebilir maddelerin yağda çözünmedikleri için bir hücre bölümünden diğerine serbestçe hareketini engelleyici bir bariyer görevi görürler. Bununla birlikte, zardaki protein molekülleri çoğu kez zarı bir uçtan bir uca kat ederek (bu yapılar genellikle *por* olarak adlandırılır) bazı özel maddelerin zardan geçişine izin verir. Zar proteinlerinin diğer bir bölümü de farklı kimyasal reaksiyonları katalizleyen *enzim* işlevi görür. Bunlar, bu bölümde ve takip eden bölümlerde tartışılacaktır.

Hücre Zarı

Hücreyi saran hücre zarı (*plazma zarı* olarak da adlandırılır), 7,5-10 nanometre kalınlığında, ince, kıvrılabilir ve elastik bir yapıdır. Tamamen lipit ve proteinlerden oluşmuştur. Yaklaşık bileşimi, %55 protein, %25 fosfolipit, %13 kolesterol, %4 diğer lipitler ve %3 karbonhidrattır.

Hücre Zarının Lipit Engeli Suyun Girmesine İzin Vermez. **Şekil 2-3**'te hücre zarının yapısı gösterilmektedir. Temel yapısı her biri sadece bir molekül kalınlığında olan ve hücre yüzeyini bir bütün olarak kaplamış *çift katlı lipit tabakadır.* Bu tabakanın arasına büyük globüler proteinler serpiştirilmiştir.

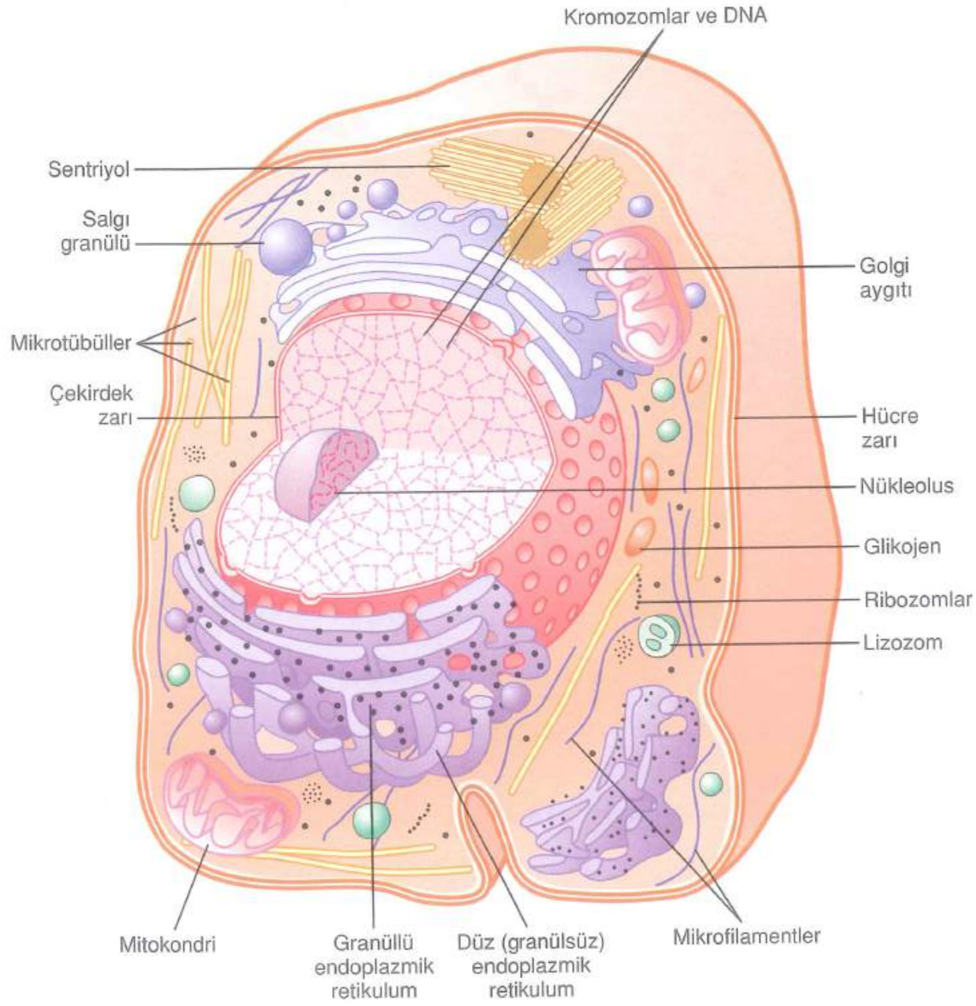
Çift katlı lipit zar başlıca 3 tip lipitten oluşmuştur: *fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol.* Fosfolipitler hücre zarı lipitlerinden en fazla olanıdır. Her fosfolipit molekülünün bir ucu suda çözünebilir, yani *hidrofiliktir.* Diğer ucu ise yağ içindedir, yani *hidrofobiktir.* Fosfolipitin fosfat bölümü hidrofilik, yağ asidi bölümü ise hidrofobiktir.

Fosfolipit moleküllerinin hidrofobik kısımları su tarafından itilip, birbirleri tarafından karşılıklı çekildikleri için **Şekil 2-3**'te görüldüğü gibi zar ortasında birbirine bağlanma eğilimindedirler. Hidrofilik fosfat kısımları ise tüm hücre zarının iki yüzeyinde, hücrenin içerisindeki *hücreiçi* su ve dış yüzeydeki *hücredışı* su ile temas halindedirler.

Zarın ortasındaki lipit tabaka, iyonlar, glikoz ve üre gibi suda eriyen maddeleri geçirmez. Ancak oksijen, karbondioksit ve alkol gibi yağda eriyen maddeler zarın bu bölümlerinden kolayca geçebilirler.

Sfingolipitler, özellikle sinir hücrelerinde olmak üzere hücre zarlarında küçük miktarlarda bulunurlar. Sfingolipitler hidrofizik ve hidrofobik gruplar içerirler ve bir amino alkol olan *sifinoizinden* oluşmuşlardır. Hücre zarında bulunan sfingolipit komplekslerinin, çevresel zarar verici faktörlerden koruma, sinyal iletilmesi ve hücredışı proteinlerin bağlanma yeri olma gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır.

Kolesterolün steroid çekirdeği yağda yüksek miktarda eriyebilir olduğu için zardaki kolesterol molekülleri de lipit özelliğindedir. Bu moleküller lipit çift tabaka içinde erimiş durumdadır. Kolesterolün ana görevi, çift tabakanın vücut sıvılarının suda erir maddelerine karşı geçirgenlik (veya geçirgen olmama) derecesini belirlemeye



Şekil 2-2. Sitoplazma ve çekirdek içerisindeki organelleri gösteren tipik bir hücrenin kesiti.

yardım etmektir. Kolesterol ayrıca zarın akışkanlığını da kontrol eder.

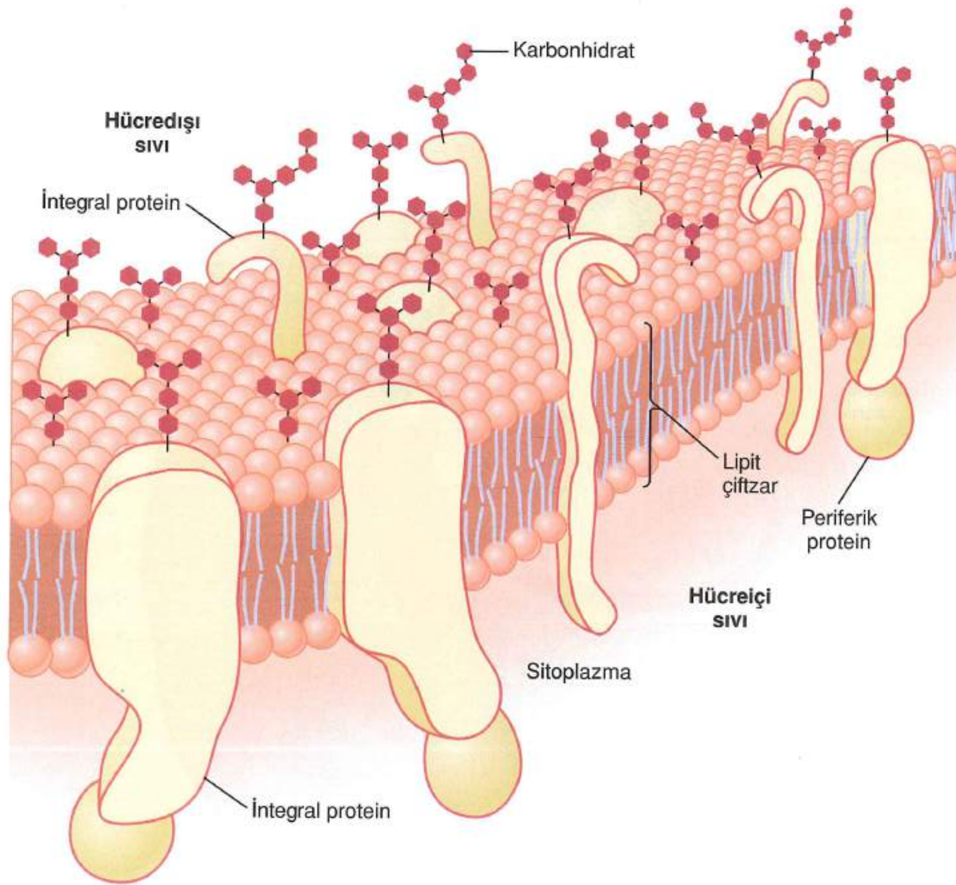
İntegral ve Periferik Hücre Zarı Proteinleri. Şekil 2-3'te çift katlı lipit tabakada yüzen globuler kütleler görülmektedir. Bunlar, çoğu *glikoprotein* yapıdaki zar proteinleridir. Hücre zarı proteinleri iki tiptir: zarı boydan boya kat eden *integral proteinler ve* zarın yalnızca bir yüzeyine tutunarak zarı boydan boya geçmeyen *periferik proteinler.*

İntegral proteinlerin çoğu su moleküllerinin ve suda eriyen maddelerin, özellikle iyonların hücredışı ve hücreiçi sıvı arasında difüze olmalarını sağlayan yapısal *kanalları (porları)* oluştururlar. Bu protein kanallar bazı maddelerin diğerlerine oranla tercih edilerek difüze olmasını sağlayacak seçici niteliktedirler.

Diğer integral proteinler ise başka şekilde zardan geçemeyen maddelerin çift katlı lipit tabakadan geçişini sağlayan *taşıyıcı proteinlerdir.* Bazen bu taşıyıcı proteinler maddeleri difüzyon için var olan elektrokimyasal farkın tersine, "aktif taşıma" adı verilen bir yolla taşırlar. Bir bölümü de *enzim* olarak işlev yapar.

İntegral zar proteinleri, peptit hormonlar gibi hücre zarını kolaylıkla geçemeyen suda eriyen kimyasallar için *reseptör* olarak da görev yaparlar. Hücre zarı reseptörleri ile bunlara uygun ligandların etkileşimi, reseptör proteinlerinde şekilsel değişikliklere neden olur. Bu değişim enzimatik olarak proteinin hücreiçi kısımlarını aktive eder veya reseptör ile *ikincil haberci* olarak görev yapan sitoplazmadaki proteinler arasında etkileşimi uyarır. Böylece reseptörün hücredışı kısmından hücre içerisine sinyalin aktarılmasını sağlar. Bu yolla hücre zarındaki integral proteinler çevre hakkında hücre içerisine bilgi iletilmesini sağlar.

Periferik protein molekülleri sıklıkla integral proteinlere tutunmuşlardır. Bu periferik proteinler hemen hemen her zaman enzim veya hücre zarından maddelerin geçişini sağlayan "porlar" olarak görev yaparlar.



Şekil 2-3. Hücre zarının temel olarak fosfolipit çift tabakadan oluştuğunu, ancak çok sayıda protein molekülünün bu tabaka içine yerleşmiş olduğunu gösteren şeması. Ayrıca, karbonhidrat parçaları zarın dış yüzündeki protein moleküllerine ve zarın iç yüzündeki başka protein moleküllerine de bağlanırlar. *(Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin'den değiştirilmiştir.)*

Zar Karbonhidratları—Hücre "Glikokaliks"i. Zar karbonhidratları genellikle proteinler veya lipitlerle birleşmiş olarak *glikoproteinler* ya da *glikolipitler* şeklinde bulunur. İntegral proteinlerin çoğu glikoproteinlerdir ve zar lipit moleküllerinin yaklaşık onda biri glikolipitlerdir. Bu moleküllerin "gliko" bölümleri hemen daima hücre yüzeyinden dışa doğru değişmez şekilde çıkıntı yapar. *Proteoglikan* olarak adlandırılan karbonhidrat bileşiklerinin birçoğu, küçük protein çekirdeklerle birbirlerine tutunmuş ve hücrenin dış yüzeyine gevşek biçimde bağlanmış karbonhidrat maddeleridir. Bu nedenle hücrenin dış yüzeyi çoğu kez bütünüyle *glikokaliks* adı verilen gevşek bir karbonhidrat örtüyle kaplıdır.

Hücrenin dış yüzeyine tutunan karbonhidrat parçalarının birkaç önemli işlevi vardır:

1. Çoğu elektriksel olarak negatif yüklü oldukları için hücrenin dış yüzeyinin negatif yüklü olmasına neden olur ve diğer negatif yüklü maddeleri iterler.
2. Bazı hücrelerin glikokaliksi diğer hücrelerin glikokaliksine bağlanır; böylece hücreler birbirlerine tutunmuş olurlar.
3. Karbonhidratların çoğu insülin gibi hormonların bağlanması için *reseptör* görevi yapar; bağlanmadan sonra bu kombinasyon bağlanmış olan internal proteinlerin aktive olmasını sağlar; bu da bir dizi hücreiçi enzimin aktivasyonuna neden olur.
4. Bazı karbonhidrat parçaları Bölüm 35'te tartışıldığı gibi bağışıklık reaksiyonlarına girer.

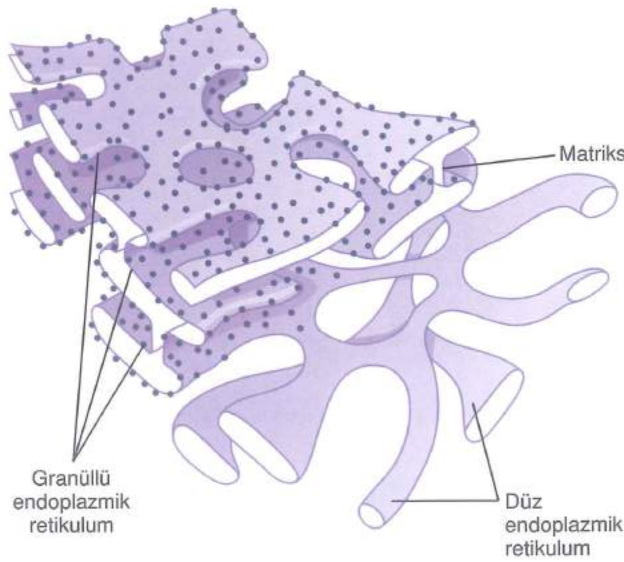
SİTOPLAZMA VE ORGANELLERİ

Sitoplazma, farklı büyüklükte ve dağınık durumda partikül ve organeller ile doludur. Partiküllerin içinde dağıldığı sitoplazmanın jölemsi sıvı kısmına *sitozol* denir. Bu sıvıda esas olarak çözünmüş proteinler, elektrolitler ve glikoz bulunur.

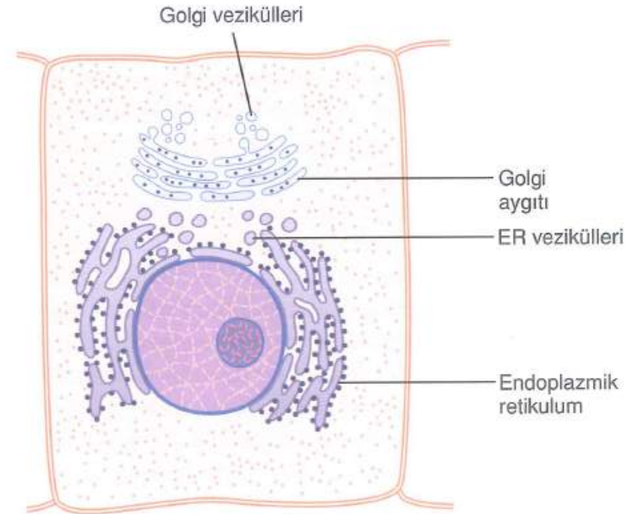
Sitoplazmadaki partiküller nötral yağ globülleri, glikojen granülleri, ribozomlar, salgı vezikülleri ve beş önemli organelden oluşmuştur. Bu organeller *endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı, mitokondriler, lizozomlar* ve *peroksizomlardır.*

Endoplazmik Retikulum

Şekil 2-2'de sitoplazmada *endoplazmik retikulum* adı verilen tübüler ve düz veziküler yapılardan oluşmuş bir ağ görülmektedir. Bu organel hücre tarafından moleküllerin yapılmasına ve bunların hücreiçi veya hücredışı özgül hedeflerine taşınmasına yardımcı olurlar. Tübül ve



Şekil 2-4. Endoplazmik retikulum yapısı. *(DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*



Şekil 2-5. Tipik bir Golgi aygıtının endoplazmik retikulum (ER) ve çekirdek ile ilişkisi.

veziküllerin tümü birbiriyle ilişki halindedir. Bu organelin duvarları hücre zarına benzer şekilde çift kat lipitten oluşmuştur ve çok miktarda protein içerir. Bu organelin toplam yüzey alanı bazı hücrelerde (örneğin karaciğer hücrelerinde) hücrenin dış yüzey alanının 30-40 katı kadar olabilir.

Endoplazmik retikulumun küçük bir bölümünün ayrıntılı yapısı **Şekil 2-4**'te gösterilmiştir. Tübül ve veziküllerin içi *endoplazmik matriks* denen ve endoplazmik retikulum dışındaki sitozoldeki sıvıdan farklı olan bir sıvıyla doludur. Elektron mikroskopik fotoğraflar endoplazmik retikulumun içindeki boşluğun çekirdek zarının iki zar yüzeyi arasındaki boşlukla bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Hücrenin başka bölümlerinde yapılan maddeler endoplazmik retikulumun içine alınır ve daha sonra hücrenin diğer bölümlerine ulaştırılırlar. Retikulum yapısındaki çok geniş yüzey alanı ve bu zar üzerinde bulunan çok sayıdaki enzim sistemleri hücrenin metabolik işlevlerini gerçekleştiren makinenin önemli bir parçasını oluşturur.

Ribozomlar ve Granüllü Endoplazmik Retikulum. Endoplazmik retikulumun birçok bölgesinin dış yüzeyine tutunmuş *ribozom* adı verilen çok sayıda küçük granüllü partiküller bulunur. Endoplazmik retikulumun böyle gözüken bölümlerine *granüllü endoplazmik retikulum* denir. Ribozomlar RNA ve proteinlerin karışımından oluşmuştur ve daha sonra bu bölümde ve Bölüm 3'de tartışılan hücrede yeni protein moleküllerinin sentezi işlevini gerçekleştirirler.

Düz Endoplazmik Retikulum. Endoplazmik retikulumun ribozom içermeyen bölgesidir. Bu kısım *granülsüz veya düz endoplazmik retikulum* olarak adlandırılır. Granülsüz retikulum, lipit maddelerin sentezinde ve retikulum içindeki enzimler tarafından kontrol edilen diğer hücresel işlemlerde görev yapar.

Golgi Aygıtı

Şekil 2-5'te gösterilen Golgi aygıtı endoplazmik retikulumla yakından ilişkilidir. Düz endoplazmik retikuluma çok benzer bir zar yapısına sahiptir. Golgi aygıtı genellikle çekirdeğin yakınında dört veya daha fazla ince, düz vezikülün üst üste dizilmesiyle oluşmuş, çekirdeğin bir tarafına yakın bir yapıdır. Bu aygıt salgı yapan hücrelerde iyi gelişmiştir, bu tip hücrelerde salgılanan maddelerin hücre dışına verildiği kenarda yerleşmiştir.

Golgi aygıtının işlevi endoplazmik retikulumla bağlantılıdır. **Şekil 2-5**'te gösterildiği gibi endoplazmik retikulumdan kopan "taşıma vezikülleri" (endoplazmik retikulum vezikülleri veya kısaca *ER vezikülleri)* hemen sonra Golgi aygıtı ile birleşir. Bu yolla endoplazmik retikulum veziküllerinin yakaladığı maddeler endoplazmik retikulumdan Golgi aygıtına taşınmış olur. Taşınan bu maddeler Golgi aygıtında işlenerek lizozomları, salgı veziküllerini ve bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olan diğer sitoplazmik yapıları oluştururlar.

Lizozomlar

Şekil 2-2'de gösterilen lizozomlar, Golgi aygıtı tarafından oluşturulan veziküler organellerdir ve daha sonra tüm sitoplazmaya dağılırlar. Lizozomlar *hücreiçi sindirim sistemini* oluştururlar ve özellikle (1) hücrenin haraplanmış yapılarını, (2) hücreye alınan besin parçacıklarını ve (3) bakteriler gibi istenmeyen maddeleri sindirirler. Lizozomlar

hücreden hücreye farklılık göstermekle birlikte 250-750 nanometre çapındadır. Çift katlı tipik lipit zarla çevrili ve 5-8 nanometre çapında çok sayıda küçük granüller içeren yapılardır. Bu granüller 40 kadar farklı tip *hidrolaz (sindirici) enzimin* protein agregatlarıdır. Hidrolitik enzim, bir organik bileşiği; bileşiğin bir kısmında su molekülünün hidrojen bölümü, diğer kısmında ise hidroksil bölümü kalacak şekilde iki ya da daha fazla bölüme ayırma yeteneğine sahip bir enzimdir. Örneğin, proteinler hidrolize edilerek amino asitlere, glikojen hidrolize edilerek glikoza, lipitler hidrolize edilerek yağ asitleri ve gliserole dönüşür.

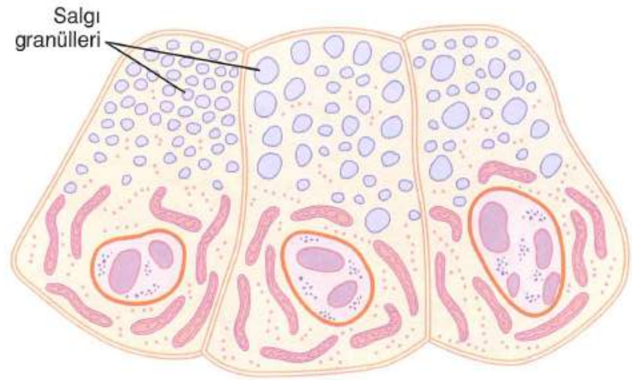
Hidrolitik enzimler lizozomlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Genellikle lizozomları çevreleyen zar, hidrolitik enzimlerin hücre içindeki diğer maddelerle temasını engeller ve böylece hücre içindeki yapıların sindirilmesini önler. Ancak bazı koşullarda lizozomların bazılarının zarı açılır ve içindeki sindirici enzimler serbest kalır. Bu enzimler hücre içinde karşılaştıkları organik molekülleri amino asitler ve glikoz gibi difüzyon hızı yüksek, küçük parçalara ayırırlar. Lizozomların daha özgül işlevlerinden bazıları bu bölümde daha sonra tartışılacaktır.

Peroksizomlar

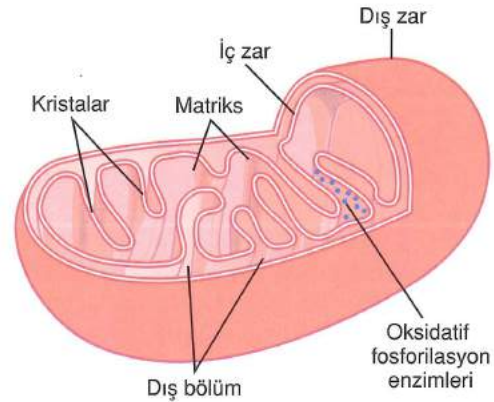
Peroksizomlar, lizozomlara fiziksel açıdan benzerler, ama iki önemli farkları vardır. Birincisi, Golgi aygıtı tarafından değil, kendi kendilerini çoğaltarak (veya belki düz endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak) oluştuklarına inanılmaktadır. İkincisi, hidrolazlardan çok oksidaz enzimlerini içerirler. Oksidazların birkaçı, farklı hücreiçi kimyasal maddelerden oluşan hidrojen iyonlarını oksijenle birleştirerek hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturma yeteneğindedir. Hidrojen peroksidin kendisi yüksek okside etme kapasitesine sahip bir maddedir. Hidrojen peroksit, diğer bir okside edici enzim olan ve peroksizomlarda bol miktarda bulunan *katalaz* ile birlikte, hücreyi zehirleyebilecek birçok maddeyi okside eder. Örneğin, bir kişinin içtiği alkolün yaklaşık yarısı karaciğer hücresinin peroksizomlarda asetaldehit haline detoksifiye edilir. Peroksizomların esas fonksiyonu uzun zincirli yağ asitlerini katabolize etmektir.

Salgı Vezikülleri

Birçok hücrenin önemli işlevlerinden biri de özel kimyasal maddelerin salgılanmasıdır. Bu tür salgı maddelerinin hemen hemen tümü endoplazmik retikulum-Golgi aygıtı sistemi tarafından oluşturulur ve daha sonra Golgi aygıtından sitoplazmaya, *salgı vezikülleri* veya *salgı granülleri* adı verilen depo vezikülleri içinde serbestlenirler. **Şekil 2-6** pankreas asiner hücreleri içinde protein proenzimleri (henüz aktive edilmemiş enzimler) depolayan tipik salgı veziküllerini göstermektedir. Proenzimler daha sonra hücre zarından pankreas kanalına salgılanırlar ve oradan da aktive olarak besinlerin bağırsaklarda sindirim işlevlerini gerçekleştirecekleri duodenuma geçerler.



Şekil 2-6. Pankreasın asiner hücrelerinde salgı granülleri (salgı vezikülleri).



Şekil 2-7. Mitokondrinin yapısı. *(DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

Mitokondriler

Şekil 2-2 ve **2-7**'de gösterilen mitokondriler hücrenin "enerji santrali" olarak adlandırılır. Mitokondriler olmadan hücreler besinlerden yeterli miktarda enerji elde edemez ve sonuçta tüm hücresel işlevler durur.

Mitokondriler, tüm sitoplazma bölümlerinde bulunurlar, ama hücre içindeki toplam sayıları hücrenin gereksinim duyduğu enerji miktarına göre yüz ile birkaç bin arasında değişebilir. Örneğin, daha az aktivitesi olan ve daha az enerji kullanan yağ hücrelerine (adipositler) göre daha fazla enerji kullanan kalp kası hücrelerinde (kardiyomiyositler) mitokondri miktarı daha fazladır. Ayrıca mitokondriler hücrede enerji metabolizmasının yoğun olduğu bölgelerde toplanırlar. Büyüklük ve biçimleri de farklı olabilir. Bazıları birkaç yüz nanometre çapında ve globüler biçimde, buna karşın bazıları ince, uzun, 1 mikrometre çapında ve 7 mikrometre boyunda; diğer bazıları ise dallanmış ve filamantöz yapıda olabilirler.

Mitokondrinin temel yapısı **Şekil 2-7**'de gösterilmiştir. Çift kat lipit ile proteinden oluşmuş bir *dış* ve bir *iç zarı* vardır. İç zarın katlanarak oluşturduğu *krista* olarak

adlandırılan raflara veya tübüllere oksidatif enzimler tutunur. Kristalar kimyasal reaksiyonların gerçekleştiği geniş yüzeyleri oluştururlar. Mitokondri içindeki boşluk, besinlerden enerji elde edilmesi için gerekli olan büyük miktarlarda çözünmüş enzimleri içeren bir *matriksle* doludur. Bu enzimler kristalara tutunmuş olan oksidatif enzimlerle işbirliği halinde çalışarak besinlerin oksidasyonunu, sonuçta su ve karbondioksit oluşumunu ve bunlarla eş zamanlı olarak enerji serbestlenmesini sağlarlar. Açığa çıkan enerji, *adenozin trifosfat (ATP)* adı verilen yüksek enerjili bir bileşiğin sentezlenmesi için kullanılır. ATP daha sonra mitokondri dışına taşınır, tüm hücreye difüze olarak hücresel işlevlerin gerçekleşmesi için enerji gereken her yerde enerjisini verir. Mitokondriler tarafından ATP oluşumunun kimyasal ayrıntıları Bölüm 68'de verilmektedir, fakat hücre içinde ATP'nin temel işlevlerinden bazıları bu bölümde daha sonra anlatılacaktır.

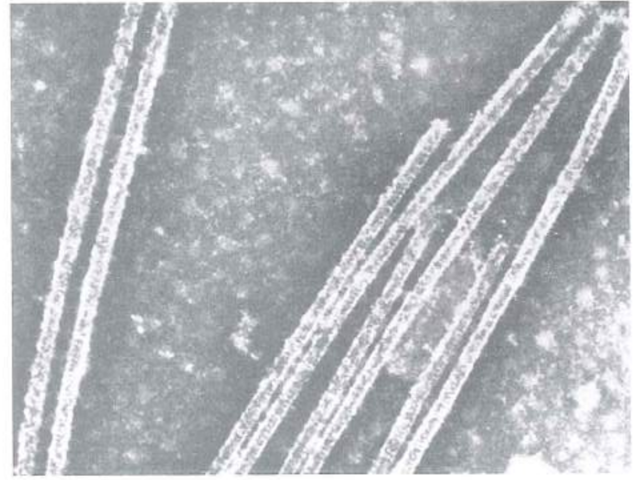
Mitokondriler kendi kendilerini çoğaltabilirler ve hücrede artan miktarlarda ATP'ye ihtiyaç duyulan her zaman bir mitokondriden ikinci bir tanesi, üçüncü bir tanesi ve daha fazlası oluşabilir. Mitokondriler hücre çekirdeğindeki gibi *DNA* içerirler. Bölüm 3'de DNA'nın çekirdeği oluşturan temel madde olduğunu ve bölünmeyi kontrol ettiğini göreceğiz. Mitokondri DNA'sı da aynı rolü oynar ve mitokondrinin kendi kendisini kopyalamasını kontrol eder. Örneğin, kronik egzersiz sırasında iskelet kaslarının enerji gereksiniminde artış olduğunda, ilave enerjinin karşılanması için hücrelerin mitokondri yoğunluğunda artış meydana gelir.

Hücre İskeleti—İplikçik ve Tübüler Yapılar

Hücre iskeleti iplikçikler ve tübüllerin organize olduğu fibriler protein ağıdır. Bunlar sitoplazmadaki ribozomlar tarafından sentezlenen öncül (prekürsör) protein moleküllerinden köken alırlar. Öncül moleküller *iplikçikleri* oluşturmak üzere polimerize olurlar. Çok sayıda aktin iplikçiğinin *ektoplazma* olarak adlandırılan sitoplazmanın dış bölgesinde yer alarak *hücre zarına* elastik destek oluşturması buna örnek olarak verilebilir. Benzer şekilde kas hücrelerinde aktin ve miyozin iplikçikleri özel bir kasılma mekanizması içinde yer alırlar. Bu kasılma sistemi kas kasılmasının temelidir ve Bölüm 6'da ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Polimerize *tübülin* moleküllerinden oluşan özel bir sert tipten iplikçik, tüm hücrelerde çok sağlam bir tübüler yapı olan *mikrotübülleri* oluşturur. **Şekil 2-8**'de bir spermin flagellumundan ayrılmış mikrotübüller görülmektedir.

Mikrotübüller için bir başka örnek, her silyumun ortasında bulunan, sitoplazmada merkezden silyumun uç kısmına doğru yayılan tübüler iskelet yapısıdır. Bu yapı bölüm içerisinde daha sonra tartışılmış ve **Şekil 2-18**'de gösterilmiştir. Ayrıca *sentriyoller* ve bölünen hücrelerdeki *mitotik iğcikler* de sert mikrotübüllerden oluşmuştur.



Şekil 2-8. Bir spermin flegullemundan ayrılmış miktrobüller. *(Wolstenholme GEW, O'Connor M, and the publisher, JA Churchill, 1967. Copyright the Novartis Foundation, önceden Ciba Foundation.)*

Bu örnekler, mikrotübüllerin temel görevinin hücrenin belli bölgelerinde sert fiziksel yapılar halinde *hücre iskeletini* oluşturmak olduğunu göstermektedir. Hücre iskeleti, sadece hücrenin şeklini belirlemez aynı zamanda hücrenin bölünmesine katılır, hücrenin hareketlerini sağlar ve organellerin hareket yönünü belirleyen bir yol göstericidir.

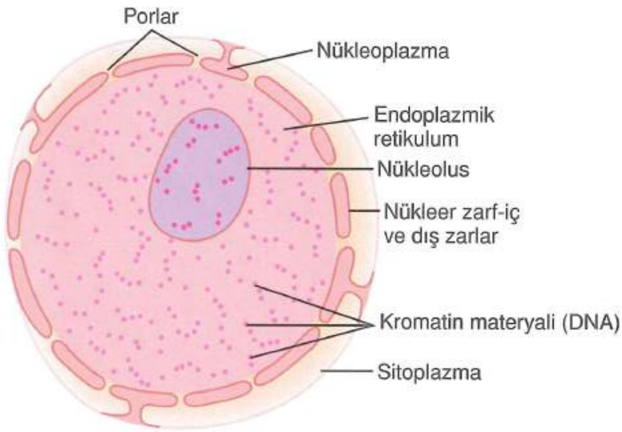
Çekirdek

Çekirdek, hücrenin kontrol merkezidir; hücrenin büyümesi ve olgunlaşması, bölünmesi ya da ölmesi mesajlarını gönderir. Çekirdekte *genleri* içeren çok miktarda DNA bulunur. Genler, aralarında yapısal hücre proteinleri ile sitoplazma ve çekirdeğin aktivitelerini kontrol eden enzimlerin de bulunduğu hücre proteinlerinin özelliklerini belirler.

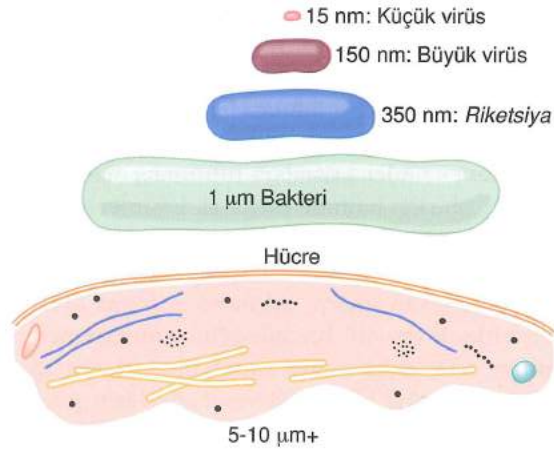
Genler hücrenin kendi kendisini kontrol etmesini ve çoğalmasını da sağlar. Genler önce kendilerini eşleyerek birbirine özdeş iki grup gen oluşturur; bundan sonra hücre *mitoz* adı verilen özel bir bölünme dönemi geçirerek, oluşmuş iki yavru hücreden her biri iki özdeş DNA gen grubundan birini alır. Çekirdeğin bütün bu aktiviteleri Bölüm 3'de ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Ne yazık ki, çekirdeğin mikroskop altındaki görüntüsü, aktiviteleri kontrol etme mekanizmaları hakkında fazla ipucu vermez. **Şekil 2-9**'da *interfaz* (mitozlar arası dönem) dönemindeki bir çekirdeğin ışık mikroskobundaki görüntüsü görülmektedir. Tüm nükleoplazma boyunca koyu boyanmış *kromatin materyali* görülmektedir. Mitoz sırasında kromatin materyali hemen fark edilebilecek biçimde şekillenerek Bölüm 3'te gösterilen ve ışık mikroskobu altında kolayca görülebilen *kromozomları* oluştururlar.

Çekirdek Zarı. Gerçekte iki zardan oluşmuş olan *çekirdek zarı*, *çekirdek zarfı* olarak da isimlendirilir. Dış zar



Şekil 2-9. Çekirdeğin yapısı.



Şekil 2-10. Hücre-öncesi organizmaların büyüklüklerinin insan vücudundaki ortalama hücrenin büyüklüğü ile karşılaştırılması.

hücre sitoplazmasının endoplazmik retikulumu ile devam eder ve **Şekil 2-9**'da görüldüğü gibi iki çekirdek zarı arasındaki boşluk da endoplazmik retikulum içindeki boşlukla bağlantılıdır.

Çekirdek zarı birkaç bin *nükleer por* ile delinmiştir. Büyük protein molekül komplekslerinin por çevresine yapışmaları nedeniyle her bir porun merkez alandaki çapı yaklaşık 9 nanometreye düşer. Bu dar aralık bile moleküler ağırlığı 44.000'e kadar olan orta boy moleküllerin geçişine rahatlıkla izin verecek yeterli genişliktedir.

Çekirdekçik ve Ribozomların Oluşumu. Çoğu hücrenin çekirdeğinde oldukça koyu boyanan ve *nükleolus (çekirdekçik)* adı verilen bir yapı bulunur. Çekirdekçik, sınırlarını oluşturacak bir zara sahip olmaması nedeni ile burada bahsettiğimiz diğer organellere benzemez. Ayrıca büyük miktarlarda RNA ve ribozomlarda bulunan tipte proteinlerin basit bir şekilde birikimi vardır. Hücre aktif olarak protein sentezi yapmaya başladığında çekirdekçik belirgin biçimde büyür.

Çekirdekçiğin oluşumu (ve çekirdek dışında sitoplazma da bulunan ribozomların) çekirdek içinde başlar. Önce kromozomlardaki özgül DNA genleri RNA'nın sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen RNA'nın bir bölümü çekirdekçikte depolanır, büyük bir bölümü ise nükleer porlardan sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada bu RNA'lar olgun ribozomları oluşturmak üzere özgül proteinlerle bir araya gelirler. "Olgun" ribozomlar ise Bölüm 3'te daha detaylı tartışılacağı gibi sitoplazmik proteinlerin oluşmasında temel bir role sahiptirler.

HAYVAN HÜCRESİNİN YAŞAMIN HÜCRE ÖNCESİ YAPILARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hücre son derece karmaşık bir organizmadır ve gelişmesi için, dünyada günümüzdeki *virüslere* benzeyen ilk yaşam biçimlerinin görülmesinden yüz milyonlarca yıl geçmesi gerekmiştir. **Şekil 2-10**'da bilinen (1) en küçük virüs, (2) büyük bir virüs, (3) *bir Riketsiya,* (4) *bir bakteri* ve (5) *çekirdekli bir hücre* gösterilmiştir. Bu şekilde hücrenin en küçük virüsün çapından 1000, hacminden 1 milyar kez büyük olduğu görülmektedir. Bunanla bağlantılı olarak, hücrenin anatomik ve işlevsel organizasyonu da virüsünkinden çok daha karmaşıktır.

Küçük bir virüse canlı niteliği veren öğe bir protein kılıf içine yerleşmiş bir *nükleik asittir.* Bu nükleik asit memeli hücresinde bulunan temel nükleik asit öğeleri (DNA veya RNA) ile aynıdır ve uygun koşullar altında kendi kendini eşleyebilme yeteneğindedir. Böylece, bir virüs kendi niteliklerini kuşaktan kuşağa taşıyabilir ve tıpkı bir insan ve bir hücre gibi canlı niteliğindedir.

Yaşam gelişirken nükleik asit ve basit proteinlerin yanı sıra diğer kimyasal maddeler de organizmanın bütünlüğünü oluşturmuşlar ve virüsün farklı bölümlerinde özelleşmiş işlevler gelişmeye başlamıştır. Virüs çevresinde bir zar oluşmuş, bu zarın içinde kalan bölümde sıvı bir matriks ortaya çıkmıştır. Özel fonksiyonları gerçekleştirmek üzere bu sıvı matriks içinde gelişen özel kimyasallar; organizmanın aktivitelerini belirleyen kimyasal reaksiyonları katalizleme yeteneğine sahip bir çok protein enzimleri oluşturur.

Yaşamın daha sonraki basamaklarında, özellikle de riketsiya ve bakteri aşamalarında, organizmanın içerisinde kimyasalların bir araya toplandığı *organeller* gelişmiştir. Bu organeller, kimyasalların tüm matriks sıvısı içine dağılmış durumda olmasına oranla işlevlerini daha etkin biçimde yaparlar.

Son olarak, çekirdekli hücrede en karmaşığı *çekirdek* olmak üzere daha da kompleks organeller gelişmiştir. Çekirdek, bu hücre tipinin yaşamın daha aşağı düzeydeki tüm canlı yapılardan ayırt edilmesini sağlar. Çünkü çekirdek, tüm hücresel işlevler için bir kontrol merkezidir ve yeni hücrelerin kuşaktan kuşağa kopyalamasını sağlayarak, her bir yeni hücrenin ana hücreyle neredeyse tümüyle aynı yapıları taşımasını sağlar.

HÜCRENİN İŞLEVSEL SİSTEMLERİ

Bu bölümün kalan kısmında hücrenin canlı bir organizma olmasını sağlayan işlevsel sistemlerinden birkaç örneği tartışacağız.

HÜCRE İÇİNE MADDE ALINMASI—ENDOSİTOZ

Bir hücrenin canlı kalması, büyümesi ve çoğalması için çevresindeki sıvıdan besin ve diğer maddeleri hücre içine alması gerekir. Maddelerin çoğu, hücre zarını *difüzyon* ve *aktif taşınma* ile geçer.

Difüzyon maddenin moleküllerinin rasgele hareketlerinin neden olduğu zar boyunca basit taşınmadır; maddelerin ya zardaki porlardan veya yağda eriyen maddeler için zarın lipit matriksinden hücre içine girmesidir.

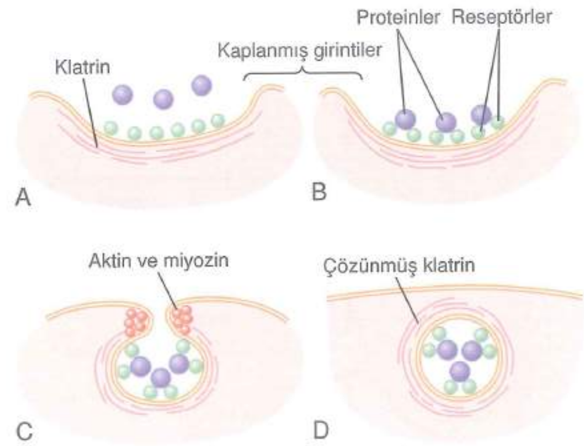
Aktif taşınma bir maddenin, zarı boydan boya geçen bir protein taşıyıcı tarafından taşınmasıdır. Hücre işlevi için çok önemli olan bu aktif taşıma mekanizmaları Bölüm 4'te ayrıntılı biçimde anlatılmıştır.

Çok büyük partiküller *endositoz* olarak adlandırılan hücre zarının özelleşmiş bir işlevi ile hücreye alınır. Endositozun iki ana şekli *pinositoz* ve *fagositozdur*. Pinositoz, hücredışı sıvı ve partikülleri içeren çok küçük veziküllerin hücre içine alınmasıdır. Fagositoz, bakteri, tüm hücre veya doku yıkımı sonucu oluşan parçalar gibi büyük partiküllerin hücre içine alınmasıdır.

Pinositoz. Pinositoz çoğu hücre zarında sürekli görülür ancak bazı hücrelerde çok hızlı olabilir. Örneğin, makrofajlarda o kadar hızlı olur ki, dakikada toplam hücre zarının %3'ü veziküller halinde hücre içine alınabilir. Pinositik veziküller çok küçüktür, çapları genellikle 100-200 nanometre arasındadır; bu nedenle ancak elektron mikroskobunda görülebilirler.

Pinositoz, çok büyük moleküllerin hücre içine girebilmesinin tek yoludur, örneğin birçok protein molekülü bu yolla hücre içine alınır. Pinositotik veziküllerin oluşma hızı bu tür makromoleküllerin zarın dış yüzüne temasıyla artar.

Şekil 2-11 üç molekül proteinin hücre zarına bağlanmasıyla başlayan pinositozun aşamalarını göstermektedir. Bu moleküller genellikle zarın yüzeyindeki absorbe edecek olan özel protein *reseptörlerine* bağlanır. Reseptörler genellikle hücre zarının dış yüzeyinde bulunan çöküntülerde yoğunlaşmış olarak bulunurlar ve *kaplanmış girintiler* olarak adlandırılır. Bu girintilerin hücre içine bakan bölümünde *aktin* ve *miyozin* gibi kasıcı liflere benzeyen fibriler proteinlerden oluşmuş kafes tarzında bir ağ oluşur ve bu oluşum *klatrin* olarak adlandırılır. Protein molekülleri reseptörlerine bağlandığı zaman zarın yüzey özellikleri, tüm girintinin hücre içine doğru



Şekil 2-11. Pinositoz mekanizması.

çökmesine neden olacak biçimde değişir. İçe çöken girintinin çevresindeki fibriler proteinler, az miktarda hücredışı sıvıyla birlikte reseptöre tutunan proteinlerin etrafının sarılmasını sağlar. Hemen ardından, zarın hücre içine alınan kısmı hücre yüzeyinden koparak hücre sitoplazmasına *pinositik vezikül* olarak katılır.

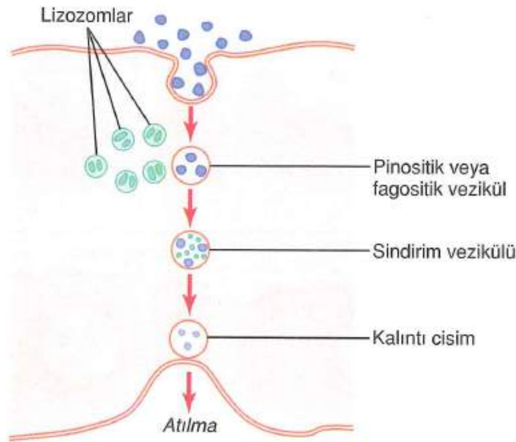
Hücre zarının bir pinositik vezikül haline gelebilmesi için gerekli değişikliğin nasıl sağlandığı henüz açık değildir. Bu işlem hücre içinde enerji harcanmasını gerektirir. Enerji gereksinimi bölüm içerisinde daha sonra tartışılacağı gibi yüksek enerjili bir madde olan ATP tarafından karşılanır. Bu işlem ayrıca hücredışı sıvıda kalsiyum iyonunun bulunmasını da gerektirir. Kalsiyum muhtemelen girintinin altında bulunan ve vezikülün hücre zarından kopmasını sağlayan kasıcı proteinlerle reaksiyona girer.

Fagositoz. Fagositoz, moleküller yerine büyük partiküllerin hücre içine alınması dışında pinositoza benzer biçimde gerçekleşir. Yalnızca belli hücreler fagositoz yapabilirler, bunların en önemlileri doku makrofajları ve bazı akyuvarlardır.

Fagositoz; bakteri, ölü bir hücre veya doku artıkları gibi bir partikülün fagositin yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile başlar. Bakterilerin üzeri zaten özgül antikorlarla kaplıdır; bu antikorlar bakteriyi birlikte sürükleyerek fagosit üzerindeki reseptörlerine bağlanırlar. Antikorların bu aracılık işlevine *opsonizasyon* denir ve Bölüm 34 ve 35'te tartışılmıştır.

Fagositoz şu aşamalarda gerçekleşir:

1. Hücre zarı reseptörleri partikül ligandlarının yüzeyine bağlanır.
2. Bağlantı noktasındaki zar saniyeden daha kısa bir sürede içe doğru çökerek partikülü tümüyle çevreler ve giderek daha fazla sayıda reseptör liganda bağlanır. Tüm bu olaylar fermuarın kapanmasına benzer biçimde hızla gerçekleşir ve zar kapanarak *fagositik vezikülü* oluşturur.



Şekil 2-12. Pinositik veya fagositik veziküllerin içerisindeki maddelerin lizozomlardaki enzimler tarafından sindirilmesi.

3. Sitoplazmadaki aktin ve diğer kontraktil fibriller fagositik vezikülü çevreler ve üst bölümüne yakın kısımda kasılarak vezikülü hücre içine gitmeye zorlarlar.
4. Kasıcı proteinler daha sonra tuttukları vezikülün hücre zarından bütünüyle kopmasını sağlayarak pinositik veziküllerin oluşumuna benzer biçimde hücre içine serbest bırakırlar.

PİNOSİTİK VE FAGOSİTİK YABANCI MADDELERİN HÜCREDE SİNDİRİLMESİ—LİZOZOMLARIN İŞLEVLERİ

Bir pinositik ya da fagositik vezikülün hücre içinde ortaya çıkmasının hemen ardından bir veya daha fazla *lizozom* vezikülle birleşir. Bu birleşmeyle lizozom içindeki *asit hidrolazlar,* **Şekil 2-12**'de gösterildiği gibi vezikül içine boşaltılır. Böylece veziküle aktarılan hidrolazların, vezikül içindeki proteinleri, karbonhidratları, lipitleri ve diğer maddeleri hidrolizlediği bir *sindirim vezikülü* oluşur. Sindirme işlemi sonucunda amino asitler, glikoz, fosfatlar gibi küçük moleküller oluşur ve bunlar vezikül zarından sitoplazmaya difüze olurlar. Sindirim vezikülünün içinde kalan ve *kalıntı cisim* adını alan maddeler, sindirilmeyen bölümlerdir. Çoğu kez bu maddeler endositozun tam tersi olan ve *eksositoz* adı verilen bir işlemle sonuçta hücre zarından dışarıya atılırlar.

Bu nedenle lizozomları içeren pinositik ve fagositik veziküllere hücrenin *sindirim organları* adı verilebilir.

Dokuların Gerilemesi ve Hücrelerin Otolizi. Vücuttaki dokular bazen gerileyerek küçülürler. Gebelikten sonra uterus, uzun zaman hareketsiz kalan kaslar, laktasyondan sonra meme bezleri bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu küçülmeden büyük ölçüde lizozomlar sorumludur.

Lizozomların bir başka özel işlevi hasarlı hücrelerin veya dokulardaki hasarlı hücre bölümlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Hücre hasarına neden olan; sıcak, soğuk, travma, kimyasal maddeler veya herhangi diğer bir neden hücre lizozomlarının yırtılmasına neden olur. Serbestleyen hidrolazlar çevrelerindeki organik maddeleri hemen sindirmeye başlarlar. Eğer hasar hafifse hücrenin yalnızca bir bölümü ortadan kalkar, bunu izleyerek hücre kendini onarır. Eğer hasar ağırsa *otoliz* adı verilen bir işlemle hücre tümüyle sindirilir. Bu şekilde hücre tamamen ortadan kalkar ve genellikle eski hücreye komşu aynı tip hücrelerden birinin mitozla bölünmesi sonucu yeni bir hücre oluşarak eski hücrenin yerini alır.

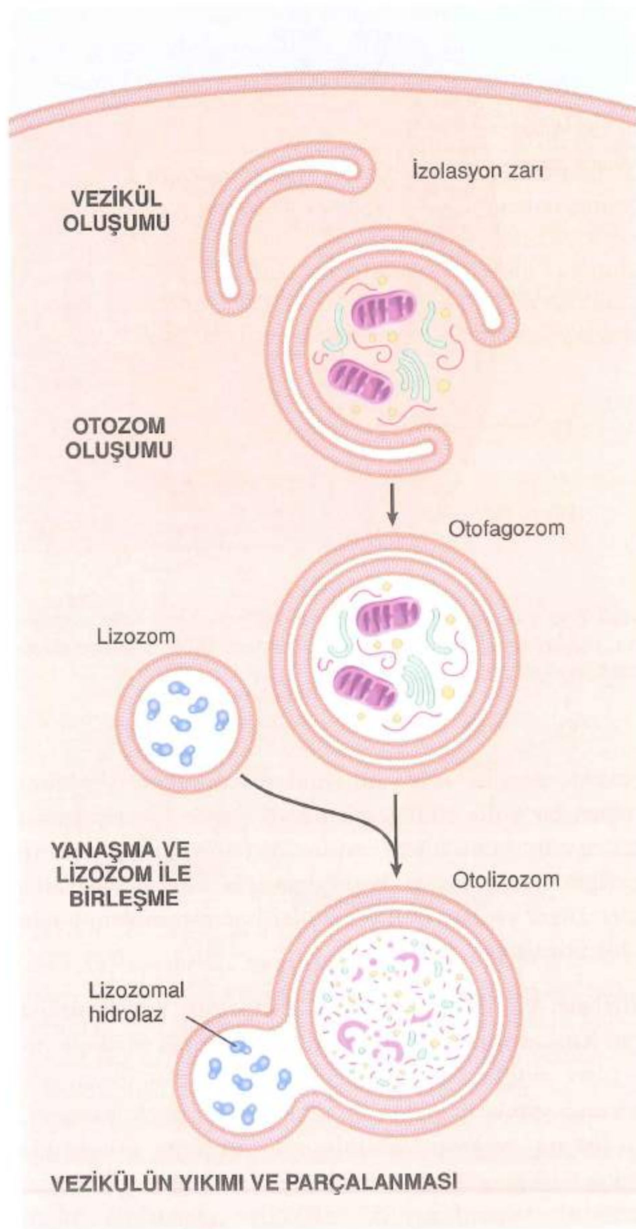
Lizozomlar, fagosite edilen bakterilerin hücreye zarar vermeden önce öldürülmelerini sağlayan bakterisidal ajanlar da içerirler. Bu ajanlar, (1) bakteri hücre zarını eriten *lizozim,* (2) bakterilerin büyümesine katkıda bulunan demir ve diğer iyonları bağlayan *lizoferrin* ve (3) hidrolazları aktifleştiren ve bakterilerin metabolik sistemlerini inaktifleştiren pH'sı yaklaşık 5 olan bir asittir.

Organellerin Geri Dönüşümü—Otofaji. Lizozomlar; tanım olarak hücrenin "kendi kendini yemesi" anlamına gelen *otofaji* sürecinde esas rolü oynarlar. Otofaji, kullanılmayan organeller ve büyük protein kalıntılarının parçalanmasını ve geri dönüşümünü içeren temizlik ve bakım sürecidir (**Şekil 2-13**). Kullanılmış eski hücre organelleri, sitozolde oluşan çift katlı zar yapısında olan ve *otofagozom* olarak adlandırılan lizozoma transfer edilir. Lizozom zarının içe doğru çöküşü ve vezikül şeklini alması sitozolik yapıların lizozom lümenine taşınmasının başka bir yoludur. Organeller lizozomun içine geçince sindirilirler ve besinler hücre tarafından yeniden kullanılır. Otofaji sitoplazmik komponentlerin alışılmış bir şekilde yeniden kullanımına katkıda bulunur ve dokuların gelişmesi, besinlerin az olduğunda hücrenin yaşamını sürdürmesi ve homeostazın sürdürülmesi için esas mekanizmadır. Örneğin, karaciğer hücrelerinde ortalama bir mitokondri, parçalanmadan önce sadece 10 gün kadar yaşamını sürdürebilir.

HÜCRESEL YAPILARIN ENDOPLAZMİK RETİKULUM VE GOLGİ AYGITI TARAFINDAN SENTEZİ

Endoplazmik Retikulumun Özgül İşlevleri

Endoplazik retikulum ve Golgi aygıtının özellikle salgı hücrelerinde yaygın olarak bulunduğu daha önce belirtilmişti. Bu organeller hücre zarıyla aynı yapıdaki çift katlı lipit tabakadan oluşmuştur ve duvarları hücre için gerekli birçok maddenin sentezini katalizleyen protein enzimlerle yüklüdür.



Şekil 2-13. Otofaji sürecinin basamakları.

Sentez işlemi çoğunlukla endoplazmik retikulumda başlar. Ürünler, sitoplazmaya serbestlenmeden önce işlendikleri Golgi aygıtında biçimlendirilir. Önce, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının özgül bölümlerinde sentezlenen ürünleri inceleyelim.

Proteinler Granüllü Endoplazmik Retikulum Tarafından Oluşturulur. Granüllü endoplazmik retikulum, endoplazmik retikulum zarının dış yüzeyine çok sayıda ribozomun tutunmasıyla karakterizedir. Bölüm 3'te göreceğimiz gibi, protein molekülleri ribozom yapıları içerisinde sentezlenir. Ribozomlar sentezledikleri protein moleküllerinden bazılarını sitozole bırakırlar, fakat çok daha fazlasını endoplazmik retikulum duvarını geçirerek, *endoplazmik matriks* içindeki endoplazmik vezikül ve tübüllerin içine aktarırlar.

Düz Endoplazmik Retikulum Tarafından Lipitlerin Sentezlenmesi. Endoplazmik retikulum lipitleri, özellikle fosfolipit ve kolesterolü de sentezler. Bunlar hızla endoplazmik retikulumun lipit çift tabakası içine katılır, böylece endoplazmik retikulum sürekli büyür. Bu işlem esas olarak endoplazmik retikulumun düz bölümünde gerçekleşir.

Endoplazmik retikulumun hücrenin ihtiyaçlarının ötesinde büyümesini engellemek için, *endoplazmik retikulum vezikülleri* veya *taşıyıcı veziküller* adı verilen küçük veziküller düz endoplazmik retikulumdan sürekli olarak ayrılırlar. Bu veziküllerin çoğu daha sonra hızla Golgi aygıtına göç eder.

Endoplazmik Retikulumun Diğer İşlevleri. Endoplazmik retikulumun, özellikle de düz endoplazmik retikulumun diğer önemli işlevleri şunlardır:

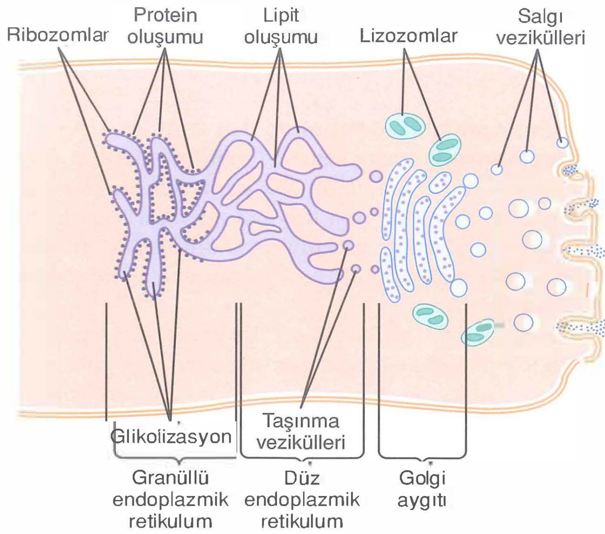
1. Enerji gereksinimi için glikojen kullanılacağı zaman, glikojen yıkımını kontrol eden enzimleri sağlar.
2. İlaçlar gibi hücreye zarar verebilecek maddeleri detoksifiye eden çok sayıda enzimi içerir. Detoksifikasyon; koagülasyon, oksidasyon, hidroliz, glikuronik asitle bağlanma veya diğer yollarla gerçekleştirilir.

Golgi Aygıtının Özgül İşlevleri

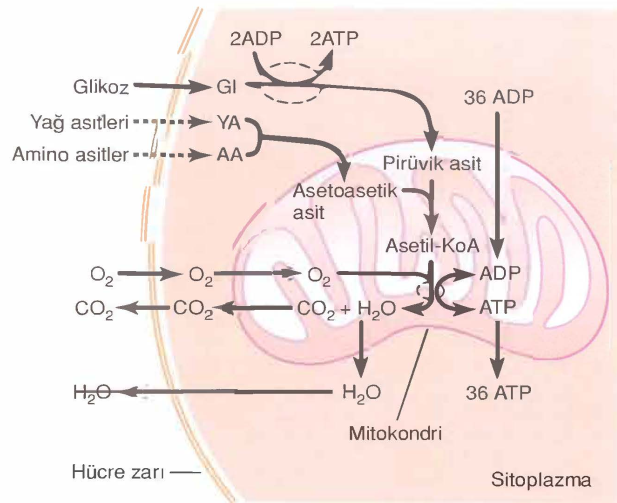
Golgi Aygıtının Sentez İşlevleri. Golgi aygıtı temel olarak endoplazmik retikulumda sentezlenmiş olan maddeleri işlemekle görevli olmakla beraber endoplazmik retikulumda sentezlenemeyen bazı karbonhidratları sentezleme yeteneğine de sahiptir. Küçük miktarlarda protein ile bağlanan büyük sakkarit polimerlerinin oluşumu için bu özellikle geçerlidir. Bunların en önemlileri *hyalüronik asit* ve *kondroitin sülfattır.*

Hyalüronik asit ve kondroitin sülfatın birçok işlevinden bazıları şunlardır: (1) Mukus ve diğer bez sekresyonlarındaki proteoglikanların büyük bölümünü oluştururlar, (2) interstisyel alanda kollajen lifler ve hücreler arasını dolduran *temel maddenin* ya da ekstarasellüler matriksin lif içermeyen bölümünün en önemli bileşenleridir, (3) kemik ve kıkırdakta organik matriksin temel bileşenleridir ve (4) migrasyon ve proliferasyon gibi birçok hücre aktivitelerinde önemlidir.

Endoplazmik Sekresyonların Golgi Aygıtı Tarafından İşlenmesi—Veziküllerin Oluşumu. **Şekil 2-14** endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının temel işlevlerini özetlemektedir. Endoplazmik retikulumda oluşan maddeler, özellikle proteinler tübüller vasıtasıyla düz endoplazmik retikulumun Golgi aygıtına en yakın bölümüne doğru taşınırlar. Bu noktada düz endoplazmik retikulumdan küçük *taşıyıcı veziküller* sürekli ayrılır ve



Şekil 2-14. Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında proteinlerin, lipitlerin ve hücresel veziküllerin oluşumu.



Şekil 2-15. Hücrede adenozin trifosfat (ATP) oluşumu. ATP'nin çoğunun mitokondri içinde oluştuğu görülmektedir (ADP, adenozin difosfat; KoA, koenzim A).

Golgi aygıtının *en derin tabakalarına* difüze olur. Bu veziküllerin içinde endoplazmik retikulumda sentezlenen proteinler ve diğer ürünler bulunur.

Taşıyıcı veziküller sürekli olarak Golgi aygıtıyla birleşirler ve içerdikleri maddeleri Golgi aygıtının vezikül alanlarına boşaltırlar. Burada, salgı materyaline karbonhidrat parçaları bağlanır. Golgi aygıtının en önemli işlevlerinden biri de endoplazmik retikulum salgılarını konsantre paketler halinde yoğunlaştırmaktır. Salgılar Golgi aygıtının dış tabakalarından içe doğru geçerken yoğunlaştırma ve işlemleme gerçekleştirilir. Son aşamada yoğunlaştırılmış salgı maddelerini taşıyan büyüklü küçüklü veziküller sürekli olarak Golgi aygıtından koparak tüm hücreye difüze olur.

Tüm bu işlemlerin ne kadar sürede gerçekleştiği hakkında bir fikir verelim: Bir bez hücresi radyoaktif amino asitler içeren ortamda bulundurulduğunda, yeni oluşan radyoaktif protein molekülleri 3-5 dakika içinde granüllü endoplazmik retikulumda saptanabilmektedir. Yeni oluşmuş olan bu proteinler 20 dakika içinde Golgi aygıtında görülmekte, 1-2 saat içinde ise hücre yüzeyinden salgılanmaktadır.

Golgi Aygıtında Oluşan Vezikül Tipleri—Salgı Vezikülleri ve Lizozomlar. Fazla sekresyon yapan bir hücrede, Golgi aygıtında oluşan veziküllerin çoğu, hücre yüzeyinden salgılanacak protein maddeleri taşıyan *salgı vezikülleridir.* Bu salgı vezikülleri önce hücre zarına difüze olur ve daha sonra onunla birleşerek *eksositoz* olarak adlandırılan bir mekanizma ile taşıdıkları maddeleri dışarıya boşaltırlar. Eksositoz çoğu kez hücre içine kalsiyum girişiyle uyarılır, kalsiyum iyonları vezikül zarıyla bilinmeyen bir yolla etkileşerek hücre zarıyla kaynaşmasına neden olur; bunu hücre zarının dış yüzeyinin açılması ve içeriğin hücre dışına boşaltılmasıyla oluşan eksositoz izler. Diğer yandan bazı veziküller hücreiçi kullanım için yönlendirilirler.

Hücreiçi Veziküllerin Hücre Zarlarının Yenilenmesi İçin Kullanımı. Golgi aygıtında oluşturulan veziküllerin bazıları mitokondri hatta endoplazmik retikulum gibi hücreiçi yapıların zarları ile veya hücre zarı ile kaynaşır. Bu füzyon, zarların kullanılmasını artırır ve dolayısıyla kullanıldıkça zarların yenilenmesini sağlar. Örneğin, pinositik veya fagositik veziküller oluşurken hücre zarının önemli bir kısmı kaybolur. Golgi aygıtının oluşturduğu veziküllerin zara bağlanması sürekli olarak hücre zarında yenilenmeyi sağlar.

Özetle, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının zar sistemleri, hücre dışına salgılanacak olan salgı maddelerini ve yeni hücreiçi yapılarını oluşturabilme kapasitesine sahip yüksek metabolik aktivite gösteren organlardır.

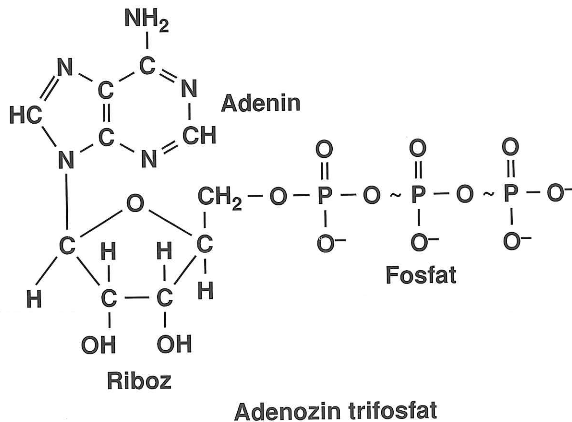
BESİNLERDEN ENERJİ ELDE EDİLMESİNDE MİTOKONDRİNİN İŞLEVİ

Hücrenin enerji elde ettiği başlıca besin maddeleri oksijen ile kimyasal reaksiyona giren karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerdir. İnsan vücudunda özellikle tüm karbonhidratlar vücudun diğer hücrelerine ulaşmadan önce sindirim sistemi ve karaciğer tarafından *glikoza* dönüştürülür. Benzer şekilde proteinler *amino asitlere,* yağlar *yağ asitlerine* dönüştürülür. **Şekil 2-15** oksijen ve besin

maddelerinin (glikoz, yağ asitleri, amino asitler) hücre içine girişini göstermektedir. Besinler hücre içinde reaksiyonun hızını kontrol eden ve açığa çıkan enerjinin uygun yöne akışını sağlayan enzimler aracılığıyla oksijenle reaksiyona girer. Tüm bu sindirim ve metabolik işlevlerin ayrıntıları Bölüm 63-73 arasında anlatılmıştır.

Özetle, oksidatif reaksiyonların hemen hemen tamamı mitokondri içinde gerçekleşir ve serbestlenen enerji çok yüksek enerjili bir bileşik olan ATP sentezinde kullanılır. Daha sonra, besin maddelerinin kendisi değil, ATP hücredeki bütün hücreiçi metabolik reaksiyonlar için gereken enerjiyi sağlar.

ATP'nin İşlevsel Özellikleri



ATP (1) azotlu bir baz olan *adenin,* (2) bir pentoz şeker olan *riboz* ve (3) üç *fosfat radikalinden* oluşan bir nükleotiddir. Son iki fosfat radikali moleküle *yüksek enerjili fosfat bağlarıyla* bağlıdır. Bu bağ formülde ~ sembolüyle gösterilmiştir. Bu yüksek enerjili bağların her biri, *vücuttaki fiziksel ve kimyasal koşullar altında* her bir mol ATP başına 12.000 kalorilik enerji içerir. Bu enerji içeriği, diğer organik bileşiklerdeki kimyasal bağların taşıdığı enerji miktarından çok daha fazladır, bu nedenle *yüksek enerjili bağ* olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca yüksek enerjili fosfat bağları çok değişkendir, diğer hücresel reaksiyonları yürütmek için enerji gerektiğinde hemen parçalanabilir.

ATP enerjisini serbestlediği zaman, fosforik asit radikallerinden biri kopar ve *adenozin difosfat* (ADP) oluşur. Serbestlenen bu enerji, maddelerin sentezi ve kas kasılması gibi neredeyse hücrenin tüm diğer işlevleri için kullanılır.

Harcanan hücresel ATP'nin yeniden oluşması için hücresel besinlerden elde edilen enerji, ADP ve fosforik asidin yeniden birleşmesini sağlar ve bu döngü sürekli yinelenir. Bu yüzden ATP hücrede *enerjinin nakit hali* olarak isimlendirilebilir, çünkü devamlı olarak harcanıp ve yeniden yapılabilir. Bu döngü sadece birkaç dakikada tamamlanır.

ATP Oluşumundaki Kimyasal Olaylar—Mitokondrinin Rolü. Glikoz hücre içine girdiğinde sitoplazmadaki enzimlerin etkisiyle (*glikoliz* adını alan bir işlemle) *pirüvik aside* dönüştürülür. Bu dönüşüm sırasında açığa çıkan enerji az miktarda ADP'nin ATP'ye dönüşmesine yol açar. Ancak bu miktar hücrenin tüm enerji gereksiniminin %5'inden azını karşılar.

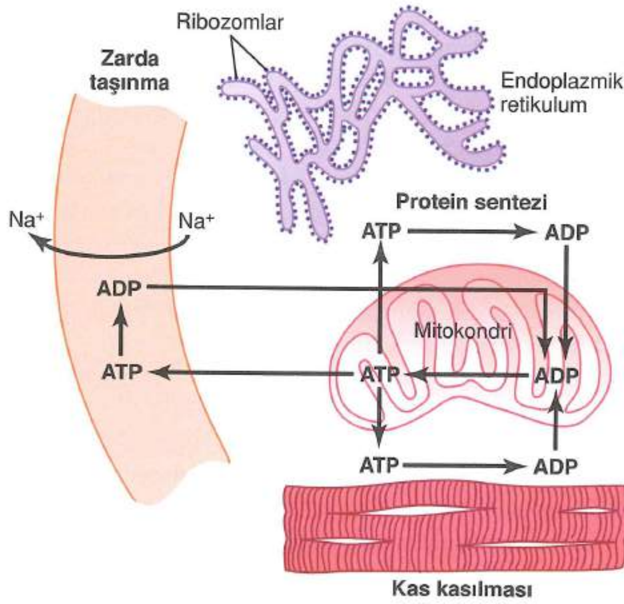
Hücrede oluşan ATP'nin yaklaşık %95'i mitokondrilerde meydana gelir. Karbonhidratlardan oluşan pirüvik asit, yağlardan gelen yağ asitleri ve proteinlerden gelen amino asitlerin tümü mitokondri matriksinde *asetil-koenzim A (KoA)* bileşiğine dönüştürülür. Bu madde mitokondri matriksinde bulunan bir dizi başka enzim tarafından (enerji elde etmek amacıyla) parçalanır, bu parçalanma işlemi *sitrik asit döngüsü* veya *Krebs döngüsü* adını alan bir dizi kimyasal reaksiyonla gerçekleşir. Çok önemli bu kimyasal reaksiyonlar, ayrıntılı olarak Bölüm 68'de anlatılmıştır.

Sitrik asit döngüsünde asetil-KoA kendisini oluşturan *hidrojen atomlarına* ve *karbondiokside* ayrıştırılır. Karbondioksit daha sonra mitokondri dışına, takiben hücre dışına, sonunda da akciğerler vasıtasıyla vücut dışına atılır.

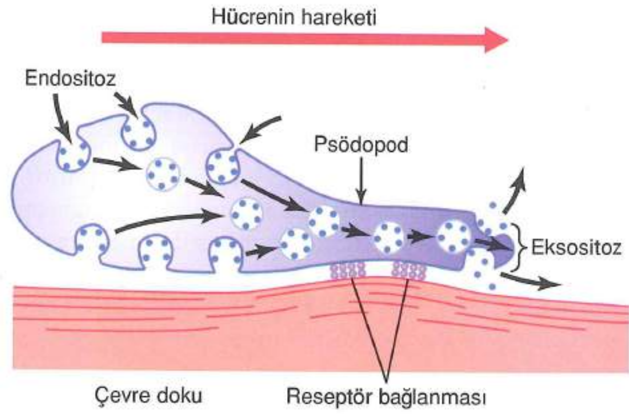
Hidrojen atomları ise çok reaktiftir ve mitokondri içine difüze olan oksijenle birleşirler. Bu çok büyük miktarda enerjinin serbestlenmesine yol açar ve bu enerji mitokondride önemli miktarlarda ADP'nin ATP'ye dönüşümü için kullanılır. Bu reaksiyon dizisi karmaşıktır, mitokondri matriksi içine doğru çıkıntı yapmış mitokondrinin *membranöz raflarının* integral bölümlerini oluşturan çok sayıda protein enziminin katılımını gerektirir. İlk adım, hidrojen atomundan bir elektronun alınarak hidrojen iyonu oluşturulmasıdır. Son basamak hidrojen iyonları ile oksijenin su oluşturmak üzere birleşmesi ve büyük globüler proteinler olan *ATP sentetaz*'a çok miktarda enerji aktarılmasıdır. Son aşama, hidrojen iyonlarının su oluşturmak üzere oksijenle birleşmesi ve büyük miktarda enerjinin mitokondri membranöz raflarında yumru gibi uzanan büyük globüler proteinlere salıverilmesidir; bu sürece ATP sentetaz adı verilir. Sonuçta ATP sentetaz enzimi ADP'nin ATP'ye dönüşümünü sağlamak için hidrojen iyonlarından gelen enerjiyi kullanır. Yeni oluşan ATP, mitokondriden hücre sitoplazmasının ve nükleoplazmasının tüm bölümlerine taşınarak pek çok hücre fonksiyonunun enerjisini sağlamak için kullanılır.

ATP oluşumunu sağlayan tüm bu sürece ATP oluşumunun *kemiozmotik mekanizması* denir. Bu mekanizmanın kimyasal ve fiziksel ayrıntıları Bölüm 68'de anlatılmıştır. ATP'nin vücuttaki metabolik işlevlerinin birçoğu ise Bölüm 68-72 arasında anlatılmaktadır.

ATP'nin Hücresel İşlevler İçin Kullanımı. ATP, hücresel işlevlerin üç ana kategorisinde kullanılır: (1) hücredeki çeşitli zarlardan *maddelerin taşınması,* (2) hücrelerin her tarafında *kimyasal bileşiklerin sentezi* ve (3) *mekanik iş.* ATP'nin bu kullanım alanları **Şekil 2-16**'de örneklenmiştir: (1) Hücre zarından sodyumun taşınması için enerji kullanılması, (2) ribozomlarda protein sentezinin



Şekil 2-16. Üç temel hücresel işlev için enerji sağlamak üzere adenozin trifosfatın (ATP) (mitokondri içerisinde oluşan) kullanımı: Zarda taşınma, protein sentezi ve kas kasılması. (ADP, adenozin difosfat).



Şekil 2-17. Bir hücrenin amoboid hareketi.

yapılması ve (3) kas kasılması sırasında gereken enerjinin sağlanması.

ATP, zardan sodyumun taşınması dışında potasyum, kalsiyum iyonları, magnezyum iyonları, fosfat iyonları, klor iyonları, ürat iyonları, hidrojen iyonları ve daha başka iyon ve organik maddelerin taşınması için de kullanılır. Zarda taşınma bazı hücrelerin işlevleri için çok önemlidir; (örneğin böbrek tübül hücrelerinde) oluşan ATP'nin %80'i tek başına bu amaç için harcanır.

Hücreler proteinler dışında fosfolipitler, kolesterol, pürinler, pirimidinler ve birçok başka madde sentezler. Sentezlenen herhangi bir kimyasal bileşik enerji kullanılmasını gerektirir. Örneğin tek bir protein, birbirine peptit bağlarıyla bağlanmış binlerce amino asitten oluşabilir. Her bir peptit bağının oluşturulması için dört yüksek enerjili bağın harcanması gerekir. Bu yüzden her bir protein molekülünün oluşumu için binlerce ATP molekülünün harcanması gerekir. Bazı hücreler tüm hücrede oluşan ATP'nin %75'ini yeni kimyasal bileşiklerin sentezi için kullanır. Bu özellikle büyüme fazındaki hücreler için doğrudur.

ATP'nin son temel kullanım yeri, özel hücrelerin mekanik iş yapmaları için gerekli enerji desteğini sağlamaktır. Bölüm 6'da, bir kas lifinin her kasılması için çok büyük miktarda ATP'nin harcanmasının gerektiğini göreceğiz. Diğer hücreler başka yollarla örneğin *ameboid* ve *silyer hareketle* mekanik iş yapabilirler, bu hareket tipleri bu bölümde daha sonra anlatılacaktır. Bütün bu mekanik iş tiplerinde enerji kaynağı olarak ATP kullanılır.

Özetle, hücrede enerji gereken her durumda ATP kendi enerjisini hızla, hatta patlayıcı tarzda serbestleyerek enerji gereksinimini karşılar. Hücre tarafından kullanılan ATP'nin yenilenmesi için karbonhidratlar, yağlar ve proteinler çok daha yavaş kimyasal reaksiyonlarla parçalanmasıyla açığa çıkan enerji kullanılır. ATP'nin %95'inden fazlası mitokondride oluştuğu için mitokondriler hücrelerin "enerji santrali" olarak adlandırılır.

HÜCRELERİN HAREKETİ

Vücutta meydana gelen en önemli hareket, tüm vücut kütlesinin %50'sini oluşturan iskelet, düz kas ve kalp kasındaki özelleşmiş kas hücrelerinin hareketidir. Bu hücrelerin özelleşmiş işlevleri Bölüm 6-9 arasında tartışılacaktır. Diğer hücrelerde *ameboid hareket* ve *silyer hareket* olmak üzere iki tip hareket daha görülür.

AMEBOİD HAREKET

Ameboid hareket, beyaz kan hücrelerinin doku aralıklarından geçişi örneğinde olduğu gibi, hücrenin tümünün çevresiyle bağlantılı olarak hareket etmesi demektir. Bu isim, amiplerin de bu biçimde hareket etmeleri nedeniyle verilmiştir ve bu fenomenin incelenmesi için mükemmel bir örnek oluşturur.

Ameboid hareket tipik olarak hücrenin bir ucundan bir *psödopod*un uzamasıyla başlar. Psödopod hücrenin gövdesinden dışa doğru uzanarak yeni bir doku bölgesine tutunur; daha sonra hücrenin geri kalan bölümü psödopodu izlemektedir. **Şekil 2-17** bu işlemi göstermektedir. Uzamış olan bu hücrede, sağ uçta psödopod oluşmuştur. Hücrenin bu uçtaki zarı devamlı olarak ileri doğru hareket eder. Hücrenin sol ucundaki zar ise hücre hareket ettiği sürece bu hareketi izler.

Ameboid Hareketin Mekanizması. **Şekil 2-17** ameboid hareketin ana ilkelerini göstermektedir. Esas

olarak, psödopodun öncü kenarında sürekli olarak yeni hücre zarı oluşurken hücrenin orta ve arka bölümlerinde zarın sürekli emilimi sonucunda hareket olur. Hücrenin hareket edebilmesi için iki etki daha gereklidir. İlk olarak, psödopodun çevre dokuya yapışması gerekir, böylece psödopod öncü pozisyonunda sabit dururken, hücrenin geri kalanı bağlanma noktasına doğru ileriye çekilir. Bu bağlanma, eksositoz veziküllerinin iç yüzünde dizilmiş *reseptör proteinler* tarafından sağlanır. Bu veziküller psödopod zarıyla birleşince açılır ve içte kalan kısmı dışarı gelir; böylece reseptörler dış yüzeyde yer alır ve çevre dokudaki ligandlarıyla bağlanırlar.

Hücrenin öbür ucunda reseptörler ligandlarından ayrılır ve yeni endositotik veziküller oluşur. Hücre içindeki bu veziküller, psödopod için yeni bir zar oluşturmak üzere hücre psödopod ucu yönünde ilerlerler.

Hücrenin hareketi için gerekli ikinci etki, hücre gövdesinin psödopod yönünde çekilebilmesini sağlayacak enerjinin sağlanmasıdır. Bütün hücrelerin sitoplazmasında az ya da çok miktarda *aktin* proteini bulunur. Aktinin çoğu tek moleküller halindedir, bu nedenle herhangi bir hareket gücü oluşturamaz. Bununla birlikte bu moleküller filamentöz bir ağ halinde polimerize olduklarında ve *miyozin* gibi aktin bağlayan bir proteine bağlandıklarında kasılabilirler. Bütün bu sürecin enerjisi yüksek enerji içeren ATP tarafından karşılanır. Bu hareket eden bir hücrenin psödopodunda gerçekleşen bir olaydır. Böyle bir aktin filament ağı büyümekte olan psödopodun içerisinde yeniden oluşur. Hücre zarının altında önceden bulunan aktin ağı sayesinde hücre gövdesinin ektoplazmasında kasılma gerçekleşir.

Ameboid Hareket Gösteren Hücre Tipleri. İnsan vücudunda ameboid hareket gösteren hücreler çoğunlukla *beyaz kan hücreleridir.* Bunlar kan dışına hareket ederek *doku makrofajlarını* oluşturmak üzere dokuların içerisine girerler. Diğer hücre tipleri de belli koşullar altında ameboid hareket yapabilirler. Örneğin, fibroblastlar hasarı onarmaya yardım etmek için yaralı bölgeye göç ederler. Hatta normal olarak tamamen yapışık olan derideki bazı germinal hücreler de yaranın onarımı için kesi bölgesine doğru hareket ederler. Son olarak ovumun fertilizasyonundan sonra embriyo ve fetüsün gelişiminde de hücrelerin hareketi büyük önem taşımaktadır. Örneğin, embriyonik hücreler özel yapıların gelişimi sırasında kaynaklandıkları bölgeden oldukça uzak bölgelere göç ederler.

Ameboid Hareketin Kontrolü—Kemotaksis. Ameboid hareketi başlatan en önemli etken, *kemotaksis* olarak adlandırılan olaydır. Dokulardan bazı kimyasal maddelerin ortaya çıkması sonucunda bu olay oluşur. Kemotaksisin ortaya çıkmasına yol açan kimyasal maddelere *kemotaktik maddeler* adı verilir. Hücrelerin çoğu kemotaktik maddenin kaynağına doğru ameboid hareket gösterirler (yani düşük yoğunluk bölgesinden yüksek yoğunluk bölgesine doğru göç ederler), buna *pozitif kemotaksis* denir. Bazı hücrelerse kaynaktan uzaklaşırlar, buna *negatif kemotaksis* denir.

Kemotaksis ameboid hareketin yönünü nasıl belirler? Bu sorunun kesin yanıtı bilinmemekle birlikte kemotaktik maddeyle en fazla karşılaşan tarafta zarda oluşan değişikliklerin psödopod oluşumunu etkilediği bilinmektedir.

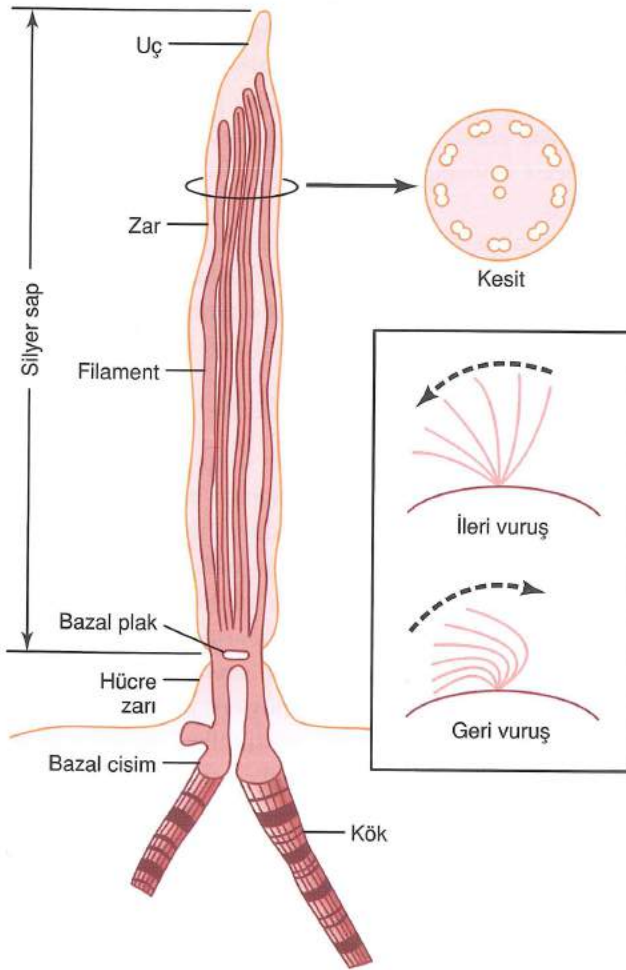
SİLYA VE SİLYER HAREKETLER

Hücre hareketinin ikinci tipi olan *silyer hareket,* hücrelerin yüzeyindeki silyanın kamçı tipinde hareket etmesidir. Bu tür hareket insan vücudunda yalnızca iki bölgede görülür: solunum yollarının yüzeyinde ve üreme sisteminde uterus tüplerinin (fallop tüpleri) iç yüzeyinde. Burun boşluğu ve alt solunum yollarında silyanın kamçı hareketleri mukus tabakasının 1 cm/dak hızla farinkse doğru hareket etmesini sağlar, böylece mukus ve mukus tarafından yakalanmış olan partiküller sürekli olarak temizlenir. Uterus tüplerinde silya, uterus tüplerinden uterus boşluğuna doğru sıvının yavaşça hareketini sağlar. Sıvının bu hareketi ovumu overden uterusa taşır.

Şekil 2-18'de gösterildiği gibi silya, hücre yüzeyinde 2-4 mikrometre boyunda sivri uçlu yuvarlak bir kıl biçimindedir. Bir hücrede birden fazla silya bulunabilir: örneğin solunum yolu epitel hücrelerinin her birinin yüzeyinde 200 silya bulunur. Silya hücre zarından oluşan bir kılıfla kaplıdır ve 11 mikrotübülle desteklenmiştir. Bu mikrotübüllerin 9 tanesi çifttir ve silyumun dış çevresinde yerleşmiştir; iki tek mikrotübül ise silyumun merkezinde yer alır. Bu yapı **Şekil 2-18**'deki kesitte gösterilmiştir. Her silyum, *bazal cisim* adını alan, hücre zarının hemen altında yerleşmiş olan bir yapının uzantısıdır.

Bir *spermin flagellumu* da silyaya benzer, yapısı ve kasılma mekanizması aynıdır. Ancak flagellumun boyu daha uzundur ve kamçı hareketi yerine sinüzoidale benzer dalgalarla hareket eder.

Şekil 2-18'de silya hareketi gösterilmiştir. Silya hücre zarıyla bağlı olduğu bölgeden keskince kıvrılarak saniyede 10-20 kez ileri doğru hızlı ve ani bir hareket yapar. Sonra yavaşça hareket ederek başlangıçtaki durumuna döner. İleriye doğru hızlı hareket sırasında hücrenin çevresindeki sıvı silyanın hareketi yönünde sürekli itilir. Geriye doğru yavaş hareket ise sıvıyı hareket ettirmez. Sonuçta sıvı sürekli olarak hızlı ileri vuruş yönünde hareket eder. Silyalı hücrelerin yüzeyinde çok sayıda silya olduğu ve tüm silyalar aynı yönde hareket ettiği için sıvının yüzey boyunca bir yerden başka yere etkin biçimde hareket etmesi sağlanır.



Şekil 2-18. Silyanın yapısı ve işlevi. *(Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor of the estate of Bunji Tagawa.)*

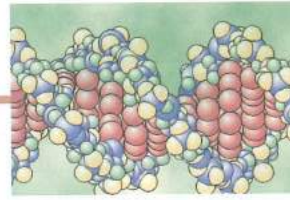
Silya Hareketin Mekanizması. Silya hareketinin bütün ayrıntıları bilinmemekle birlikte şunları biliyoruz: Önce, dokuz çift tübül ve iki tek tübülün hepsi birbirine kompleks protein çapraz bağlarıyla bağlıdır. Tübüllerden oluşan bu komplekse ve çapraz bağlara *aksonem* adı verilir. İkincisi, silyanın üzerini kaplayan zar uzaklaştırılsa ve aksonemle birlikte diğer yapılar da haraplansa bile, silya uygun koşullar altında yine de hareket edebilir. Üçüncüsü, silyanın diğer yapılarının uzaklaştırılmasından sonra aksonemin hareket edebilmesi iki koşula bağlıdır: (1) ATP'nin varlığı ve (2) özellikle uygun oranlarda magnezyum ve kalsiyum konsantrasyonunu sağlayan uygun iyon koşullarının varlığı. Dördüncüsü, silyanın öne doğru hareketi sırasında silyanın ön kenarındaki çift tübüller yukarı ve dışa doğru hareket ederken arka kenardakiler yerlerinde kalır. Beşincisi, adenozin trifosfataz (ATPaz) enzimatik aktivitesine sahip *dinein* proteininden oluşan çok sayıda protein kollar, her çift tübülden bir sonraki çift tübüle uzanırlar.

Bu temel bilgilerin ışığında, ATPaz dinein kollarına ATP'nin temas etmesiyle ATP'den açığa çıkan enerjinin, bu kolların baş kısımlarının komşu çift tübül boyunca hızlıca "sürünmesine" neden olduğu belirlenmiştir. Eğer arka tübüller hareketsiz kalırken, öndeki tübüller dışa doğru sürünür, bu silyanın eğilmesine neden olur.

Silya kasılmasının kontrol edilme yolu bilinmemektedir. Bazı genetik açıdan anormal hücrelerin silyalarında merkezdeki iki tek tübül bulunmaz ve bu silyalar hareket edemez. Bu nedenle bazı sinyallerin, belki elektrokimyasal bir sinyalin, dinein kollarını aktifleştirmek için bu iki merkez tübül boyunca iletildiği tahmin edilmektedir.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: Garland Science, 2014.
Bohdanowicz M, Grinstein S: Role of phospholipids in endocytosis, phagocytosis, and macropinocytosis. Physiol Rev 93:69, 2013.
Boya P, Reggiori F, Codogno P: Emerging regulation and functions of autophagy. Nat Cell Biol 15:713, 2013.
Brandizzi F, Barlowe C: Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. Nat Rev Mol Cell Biol 14:382, 2013.
Chen S, Novick P, Ferro-Novick S: ER structure and function. Curr Opin Cell Biol 25:428, 2013.
Drummond IA: Cilia functions in development. Curr Opin Cell Biol 24:24, 2012.
Edidin E: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. Nat Rev Mol Cell Biol 4: 414, 2003.
Guerriero CJ, Brodsky JL: The delicate balance between secreted protein folding and endoplasmic reticulum-associated degradation in human physiology. Physiol Rev 92:537, 2012.
Hamasaki M, Shibutani ST, Yoshimori T: Up-to-date membrane biogenesis in the autophagosome formation. Curr Opin Cell Biol 25:455, 2013.
Hla T, Dannenberg AJ: Sphingolipid signaling in metabolic disorders. Cell Metab 16:420, 2012.
Insall R: The interaction between pseudopods and extracellular signalling during chemotaxis and directed migration. Curr Opin Cell Biol 25:526, 2013.
Jin T: Gradient sensing during chemotaxis. Curr Opin Cell Biol 25:532, 2013.
Kikkawa M: Big steps toward understanding dynein. J Cell Biol 202:15, 2013.
Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA: The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. Nat Rev Mol Cell Biol 14:759, 2013.
Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, et al: Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H459, 2013.
Nakamura N, Wei JH, Seemann J: Modular organization of the mammalian Golgi apparatus. Curr Opin Cell Biol 24:467, 2012.
Nixon RA: The role of autophagy in neurodegenerative disease. Nat Med 19:983, 2013.
Smith JJ, Aitchison JD: Peroxisomes take shape. Nat Rev Mol Cell Biol 14:803, 2013.
van der Zand A, Tabak HF: Peroxisomes: offshoots of the ER. Curr Opin Cell Biol 25:449, 2013.



BÖLÜM 3

ÜNİTE I

Protein Sentezi, Hücre İşlevi ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü

Genlerin vücuttaki bütün hücrelerin çekirdeklerinde bulunduğu, anne-babadan çocuklara geçen kalıtsal özellikleri kontrol ettiği, aslında herkes tarafından bilinir. Ancak çoğu kişi vücuttaki hücrelerin tümünün işlevlerinin aynı genler tarafından her gün kontrol edildiğinin farkında değildir. Hücre içinde hangi enzimin, hangi kimyasal maddenin ve hangi sentezin yapılacağını tayin eden genler hücre işlevini kontrol etmektedir.

Şekil 3-1'de genetik kontrolün genel şeması izlenmektedir. *Deoksiribonükleik asit* (DNA) adı verilen her gen, başka bir nükleik asit olan *ribonükleik asit* (RNA)'in yapımını otomatik olarak kontrol etmektedir. RNA da hücre içinde yayılarak özgül protein yapımını kontrol eder. Çekirdek içindeki genetik şifrenin aktarılmasından *(transkripsiyon)*, RNA şifresine çevrilip dönüştürülmesine *(translasyon)* ve hücre sitoplazmasında protein oluşmasına kadar oluşan bütün işlemler *gen ekspresyonu (ifadesi)* olarak tanımlanır.

Her hücrede yaklaşık olarak 30.000'den fazla farklı gen bulunduğundan, teorik olarak çok sayıda farklı hücresel proteinlerin oluşma olasılığı vardır. Gerçekte DNA'nın aynı segmentinde (aynı gende genetik şifre aktarım işlemi (transkript) yapılırken, hücre tarafından birden fazla yolun izlenmesi ile değişik tipte farklı proteinlerin sentez edilmesi sağlanmaktadır. İnsandaki çeşitli hücre tiplerinde sentez edilen değişik protein çeşitlerinintoplam sayısı yaklaşık olarak en az 100.000'dir.

Hücresel proteinlerin bazıları *yapısal proteinlerdir.* Bunlar çeşitli lipit ve karbonhidratlarla birleşerek, Bölüm 2'de tartışıldığı gibi, hücre içinde bulunan çeşitli organellerin yapısını oluştururlar. Proteinlerin en büyük bölümünü hücre içinde farklı kimyasal reaksiyonları katalize eden *enzimler* oluşturmaktadır. Örneğin, hücreye enerji sağlayan bütün oksidatif reaksiyonları enzimler hızlandırırken, lipitlerin, glikojen ve adenozin trifosfat (ATP) gibi çeşitli kimyasal maddelerin sentezlerini de artırmaktadır.

HÜCRE ÇEKİRDEĞİNDE BULUNAN GENLER PROTEİN SENTEZİNİ KONTROL EDER

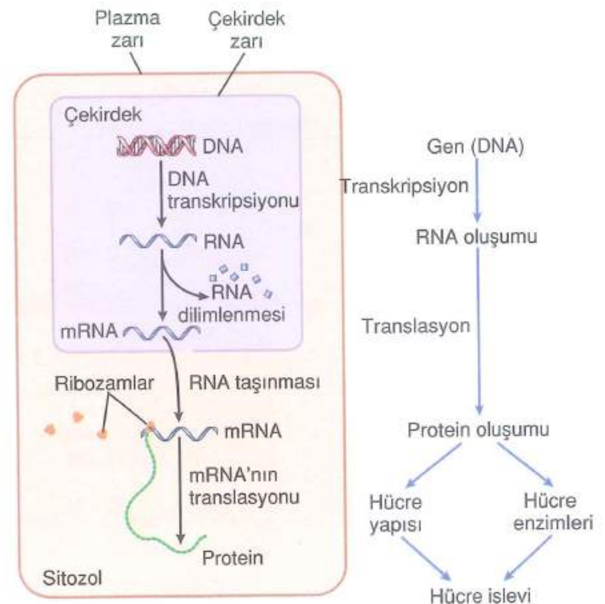
Hücre çekirdeğinde çok sayıdaki gen uç uca birbirlerine eklenerek son derece uzun, molekül ağırlığı milyarlarla ölçülen DNA çift sarmalını oluşturur. **Şekil 3-2**'de böyle bir molekülün çok kısa bir parçası görülmektedir. Bundan sonraki birkaç paragrafta açıklanacağı gibi bu molekül, birkaç basit kimyasal bileşiğin düzenli bir şekilde birbirlerine bağlanmasından oluşmaktadır.

DNA'nın Temel Yapı Elemanları

Şekil 3-3'te DNA'yı oluşturan temel kimyasal bileşikler görülmektedir. Bunlar (1) *fosforik asit,* (2) *deoksiriboz* adı verilen şeker ve (3) dört adet temel azotlu *bazdan* oluşur ki bunlar iki adet pürin *(adenin ve guanin)* ile iki adet pirimidin *(timin* ve *sitozin)* içermektedir. **Şekil 3-6**'da görüldüğü gibi, fosforik asit ve deoksiribozun oluşturduğu çift sarmal heliks zinciri DNA molekülünün iskeletini oluştururken, azotlu bazlar (pürin ve pirimidin) bu iki sarmal arasında yer alarak onları birbirlerine bağlamaktadır.

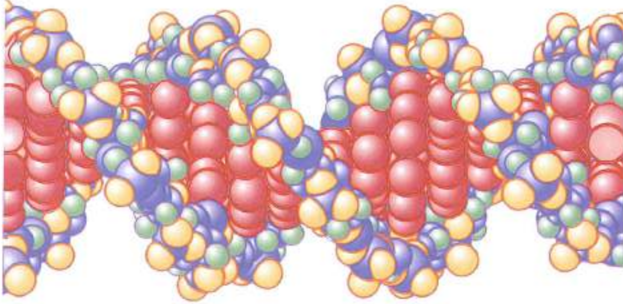
Nükleotidler

DNA oluşumunun birinci basamağı, bir molekül fosforik asit ile bir molekül deoksiriboz ve dört temel bazdan



Şekil 3-1. Genlerin hücre işlevini kontrol etme şeması. mRNA; haberci RNA.

birinin biraraya gelmesiyle oluşan bir nükleik asittin sentez edilmesidir. Böylece dört temel bazın her birinin ayrı ayrı katılmaları ile dört farklı nükleotid oluşur: bunlar *deoksiadenilik, deoksitimidilik, deoksiguanilik* ve *deoksisitidilik asitlerdir*. **Şekil 3-4**'te deoksiadenilik asidin kimyasal yapısı- izlenmektedir. **Şekil 3-5**'te de DNA'yı oluşturan dört temel nükleotidin basit sembolleri görülmektedir.



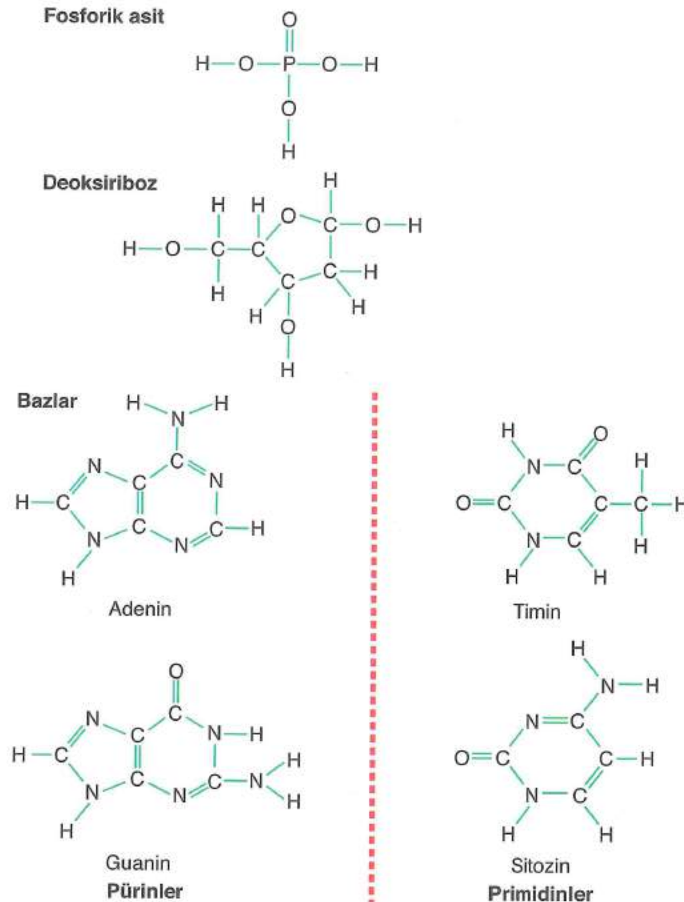
Şekil 3-2. Genin çift sarmal heliks yapısı izlenmektedir. Dış sarmal fosforik asit ve riboz şekerinden oluşur. İki heliks sarmalı bir arada tutan iç tarafta yer alan pürin ve pirimin temel molekülleridir. Bunlar genin "kod"unu" (şifresini) tayin ederler.

Nükleotidler Birbirlerine Gevşekçe Bağlanan İki DNA Sarmalını Oluşturmak Üzere Düzenlenir

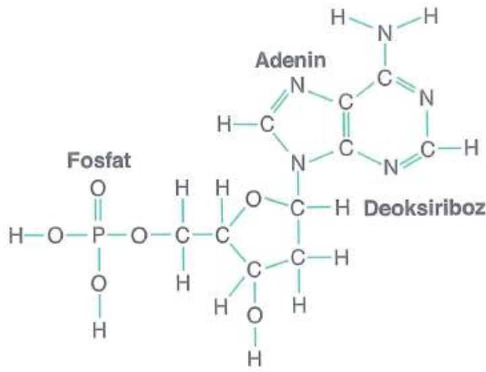
Şekil 3-6'da DNA'nın çift sarmal zincirini oluşturmak üzere çok sayıdaki nükleotidin birbirine bağlanma şekli gösterilmiştir. Bu iki sarmal zincirin dönüşümlü olarak birbirine gevşek çapraz bağlar ile bağlandığı **Şekil 3-6**"nın merkezinde yer alan kesik çizgilerle belirtilmiştir. Fosforik asit ve deoksiriboz moleküllerinin birbirlerini izleyerek yer aldıklarına ve böylece her bir DNA sarmalının iskeletini oluşturduklarına dikkat ediniz. Pürin ve pirimidin temel molekülleri deoksiribozun kenarına bağlanmışlardır. Ayrıca pürin ve pirimidin temel molekülleri arasında şekilde kesik çizgilerle gösterilen gevşek *hidrojen bağları* bulunmaktadır. Bu bağlar DNA çift zincir sarmalının karşılıklı zincirlerini bir arada tutmaktadır. Ancak şu noktalara dikkat edilmesi gerekir:

1. Bir zincirde bulunan ve bir pürin bazı olan *adenin'in* her biri, her zaman diğer zincirde bulunan bir pirimidin bazı olan *timine* bağlanmaktadır.
2. Bir pürin bazı olan *guanin'in* her biri ise her zaman pirimidin bazı olan *sitozine* bağlanır.

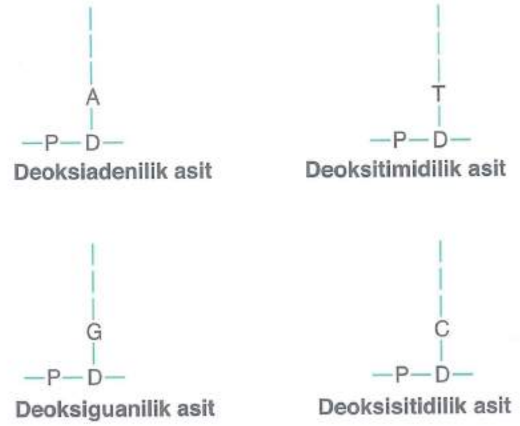
Böylece, **Şekil 3-6**'da gösterildiği gibi tamamlayıcı baz çiftlerin dizisi CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT ve AT



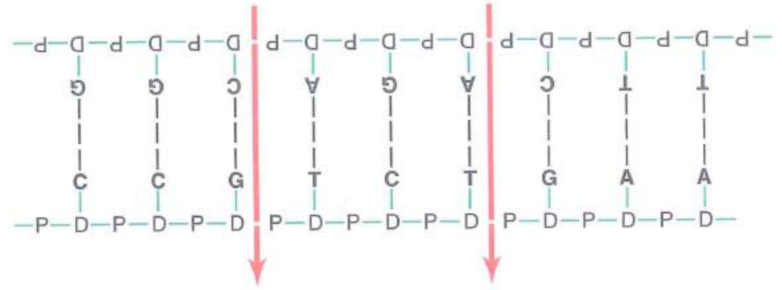
Şekil 3-3. DNA'nın yapı taşları.



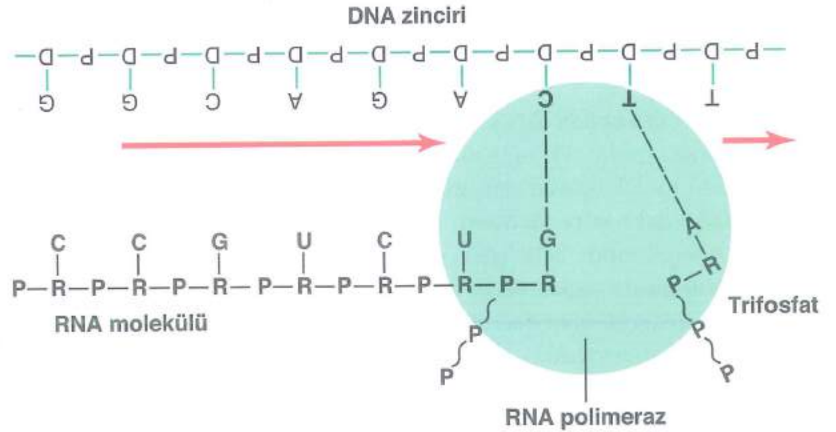
Şekil 3-4. DNA'yı oluşturan nükleotidlerden biri olan deoksiadenilik asit.



Şekil 3-5. DNA'yı oluşturmak üzere birleşen dört nükleotidin sembolleri. Her nükleotit fosforik asit (P); deoksiriboz (D) ve dört nükleotid bazdan birini içerir. Bu bazlar: A, adenin; T, timin; G, guanin; veya C, sitozin'dir.



Şekil 3-6. DNA'nın çift sarmallı zincirinde deoksiriboz nükleotidinin yerleşim düzeni.



Şekil 3-7. Riboz nükleotidlerinin bir DNA zinciri ile birleşerek genetik şifreyi genden sitoplazmaya taşıyan bir RNA molekülünü oluşturması. *RNA polimeraz* enzimi DNA zinciri boyunca hareket ederek RNA molekülünü oluşturur.

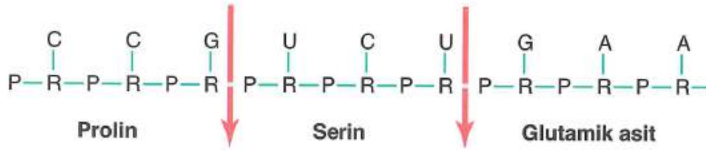
düzenindedir. Hidrojen bağlarının gevşekliği nedeniyle hücre işlevleri sırasında birçok kez olduğu gibi bu çok gevşek hidrojen bağları sarmaldaki çift zincirin birbirinden kolaylıkla ayrılmalarını sağlar.

Şekil 3-6'da görülen DNA'yı uygun fiziksel görünüme getirebilmek için, sadece zincirin iki ucundan tutup bükerek heliks şeklinin verilmesi yeterlidir. **Şekil 3-2**'de görüldüğü gibi, DNA molekülünün her tam dönüş yapan heliks kıvrımında on nükleotid çifti yer almıştır.

GENETİK ŞİFRE

DNA zincirinin önemi, hücre içindeki proteinlerin oluşumunu kontrol etme yeteneğinden ileri gelmektedir. Bu görevi *genetik şifre* ile yapmaktadır. Bir DNA molekülünün iki zinciri **Şekil 3-7**'de üstte görüldüğü gibi birbirinden ayrılırsa, her bir zincirin yanında bulunan ve birbiriyle eşleşen pürin ve pirimidin temel molekülleri açığa çıkar. Genetik şifreyi oluşturan, bu eşleşen temel moleküllerdir.

Genetik şifre, ardı sıra dizilen baz "üçlüler"inden oluşur; ardışık üç baz bir *şifre kelimesini* oluşturur. Bu ardışık üçlüler hücre içinde sentezlenecek olan protein molekülündeki amino asitlerin diziliş düzenini kontrol ederler. **Şekil 3-6**'da DNA molekülünün üst zinciri soldan sağa doğru okunduğunda GGC, AGA, CTT olarak genetik şifreyi taşıdığı ve üçlülerin oklarla birbirlerinden ayrıldıklarına dikkat ediniz. Bu genetik şifreyi **Şekil 3-7** ve **Şekil 3-8**'de izlediğimizde birbiri ardı sıra dizili olan bu



Şekil 3-8. Üç RNA "kodunu" -CCG, UCU ve GAA-gösteren bir RNA molekülünün parçası. Bunlar büyümekte olan RNA zincirine sırası ile *prolin, serin ve glutamik asit* amino asitlerinin bağlanmalarını kontrol eder.

üç üçlünün her biri sırası ile *prolin, serin* ve *glutamik asit* gibi üç amino asittin yeni oluşan bir protein molekülü içindeki yerleşiminden sorumlu olduğunu görüyoruz.

HÜCRE ÇEKİRDEĞİNDE BULUNAN DNA ŞİFRESİNİN HÜCRE SİTOPLAZMASINDAKİ RNA'YA AKTARILMASI-KOPYALAMA İŞLEMİ

DNA'nın hücrenin çekirdeğinde yer alması, buna karşın hücrenin işlevlerinin çoğunun sitoplazmada gerçekleşmesi söz konusu olduğundan, çekirdeğin DNA genlerinin sitoplazmadaki kimyasal reaksiyonları kontrol etmesi için bazı yollar olmalıdır. Bu kontrol başka bir nükleik asit olan ve yapımı çekirdekte bulunan DNA tarafından kontrol edilen ribonükleik asit (RNA) aracılığı ile gerçekleştirilir. Böylece, **Şekil 3-7**'de gösterildiği gibi, şifre RNA'ya aktarılır. Bu işleme *transkripsiyon* (kopyalama) adı verilir. Daha sonra RNA çekirdeğin porlarından difüzyonla sitoplazmaya geçer ve burada protein sentezini kontrol eder.

RNA ÇEKİRDEKTE BİR DNA ŞABLONUNDAN SENTEZ EDİLİR

RNA sentezi esnasında DNA molekülüne ait iki zincir geçici olarak ayrılır. Daha sonra bu iki zincirden bir tanesi, RNA molekülünün sentezi için şablon olarak kullanılır. DNA'daki şifre üçlüleri RNA'daki *tamamlayıcı* üçlü şifre yapılarının üçlü şifre yapılarının (kodon adı verilen) oluşmasını sağlar. Bu kodonlar hücre sitoplazmasında sentezlenecek olan proteinlerin amino asit dizilimlerini kontrol etmektedir.

RNA'nın Temel Yapı Taşları. RNA'nm yapısını oluşturan yapı elemanları iki farklılığın dışında hemen hemen DNA'nın aynıdır. Bu farklılığın birincisi, bir şeker olan deoksiribozun RNA'nm yapısında yer almamasıdır. Onun yerine, bileşimine fazladan hidrojen iyonu eklentisi ile hafifçe farklı başka bir şeker olan *riboz* bulunmaktadır. İkinci olarak, timin yerine başka bir pirimidin olan *urasil* geçmiştir.

RNA Nükleotidlerinin Oluşumu. Daha önce DNA sentezinde tarif edilen şekilde RNA yapı elemanları tıpatıp aynı olarak RNA *nükleotidlerini* oluşturur. Burada da tekrar dört farklı nükleotid RNA sentezi için kullanılır. Bu nükleotidler temel olarak *adenin, guanin, sitozin* ve *urasil* içerirler. Dikkat edilirse bir istisna dışında, yani timin yerine başka bir pirimidin olan urasilin geçmesi dışında bütün bunlar DNA'nın temel mollekülleri ile aynıdır.

RNA Nükleotidlerinin "Aktivasyonu". RNA sentezinin bundan sonraki basamağını oluşturan aşama RNA nükleotidlerin *RNA polimeraz enzimi* tarafından "aktive" edilmesidir. Bu her bir nükleotidde iki fosfat kökünün ilave edilerek trifosfatların oluşması ile gerçekleşmektedir (**Şekil 3-7**'de RNA zincirinin oluşması sırasında sağ uçta iki RNA nükleotidi izlenmektedir). Hücre içindeki ATP'den sağlanan *yüksek enerjili fosfat bağları* ile sondaki bu iki fosfat nükleotide bağlanır.

Bu aktivasyon sürecinin sonunda, yüksek miktarlarda ATP enerjisi her bir nükleotid için kullanıma hazır hale getirilmiş olur. Bu enerji, her yeni RNA nükleotidini gelişmekte olan RNA zincirinin sonuna eklemeyi sağlayacak kimyasal reaksiyonları yürütmek için kullanılır.

DNA ZİNCİRİNİN ŞABLON OLARAK ALINIP AKTİVE EDİLMİŞ NÜKLEOTİDLERDEN RNA ZİNCİRİNİN BİRARAYA GETİRİLMESİ— "KOPYALAMA" İŞLEMİ

RNA molekülünün birleşmesi, **Şekil 3-7**'de gösterildiği gibi *RNA polimeraz* enziminin etkisi ile gerçekleşir. Bu büyük protein enziminin, RNA molekülünü oluşturabilmesi için çok sayıda işlevsel niteliğinin bulunması gerekir. Bu nitelikler şunlardır:

1. DNA zincinin başlangıç geninin hemen önündeki nükleotid dizisine başlatıcı *(promoter)* adı verilir. RNA polimeraz bu başlatıcıyı tanıyacak uygun tamamlayıcı yapıdadır ve ona bağlanır. Bu RNA molekülünün oluşumunun başlaması için gerekli ilk adımdır.
2. RNA polimeraz promotere bağlandıktan sonra DNA sarmalının yaklaşık iki dönüşlük bölümünün sarmalının açılmasına ve iki zincirin açılmış sarmal kısımlarının birbirinden ayrılmasına neden olur.
3. Polimeraz daha sonra DNA zinciri boyunca hareket eder ve hareketinin her aşamasında geçici olarak iki DNA zincirini açarak, geçici olarak birbirinden ayırır. Polimeraz zincir boyunca hareket ederken oluşan RNA zincirinin sonuna yeni oluşmuş olan RNA nükleotidlerini ilave eder. Bu işlem aşağıdaki aşamalarda gerçekleşir:
   a. İlk olarak nükleoplazma içinde DNA zincirinin sonundaki baz ile RNA nükleotidinin bazı arasında hidrojen bağları oluşur.
   b. Daha sonra RNA polimeraz teker teker bu RNA nükleotidlerinin her birinde bulunan üç fosfat kökünün ikisini koparır. Kırılan yüksek-enerjili

fosfat bağından büyük miktarda enerji serbestleşir. Serbestleşen bu yüksek enerji büyüyen RNA zincirinin ucunda yer alan riboz ile nükleotid üzerinde geri kalan fosfat arasında kovalan bağlar oluşturur.

c. RNA polimeraz DNA geninin sonuna geldiğinde, *zincir-sonlandıran dizi* adı verilen yeni bir DNA nükleotid dizisiyle karşılaşır. Bu, polimerazın DNA zincirinden ayrılmasına neden olur. Polimeraz, daha fazla yeni RNA zincirlerini oluşturmak üzere tekrar tekrar kullanılabilir.

d. Yeni RNA zinciri oluştukça DNA şablonu ile olan zayıf hidrojen bağları ayrılır, çünkü DNA'nın kendi tamamlayıcı DNA zincirine bağlanmak için eğilimi daha fazladır. Böylece DNA'dan uzaklaştırılmaya zorlanan RNA zinciri nükleoplazmaya salınır.

Böylece DNA zincirinde bulunan şifre sonuçta *tamamlayıcı* RNA zinciri şeklinde aktarılır. Riboz nükleotid bazları her zaman deoksiriboz bazları ile aşağıda izleneceği şekilde bileşimler oluşturur:

DNA Bazı	RNA Bazı
guanin	sitozin
sitozin	guanin
adenin	urasil
timin	adenin

Farklı Tipte Birçok RNA Vardır. RNA ile ilgili araştırmalar devam ederken birbirinden farklı tipteki RNA'ların bulunduğu keşfedilmiştir. Bazı RNA tiplerinin protein sentezi ile bazı RNA tiplerinin gen düzenlenmesi ile ilgili olarak işlev yaptıkları veya RNA'nın kopyalanma sonrası değişiklikleri (post-transkripyon modifikasyonu) ile ilgili oldukları bildirilmiştir. Özellikle, protein kodlaması ile ilgili olmadıkları ortaya çıkan bazı RNA'ların işlevleri halen gizemini korumaktadır. Aşağıda izlenen altı farklı tipteki RNA tamamen birbirinden farklı ve bağımsız olarak protein yapımında rol oynamaktadır:

1. *Öncü Haberci RNA* (pre-mRNA); çekirdek içinde olgun haberci RNA (mRNA) oluşturma işlemini başlatan olgunlaşmamış büyük tek zincirli RNA'dır. Öncü haberci RNA'nın (pre-mRNA) *intronlar* ve *eksonlar* adı verilen birbirinden farklı iki bölümü vardır. İntronlar kesilerek uzaklaştırılır; eksonlar son mRNA'da korunur.
2. *Küçük çekirdek RNA* (snRNA) haberci RNA'yı oluşturmak üzere pre-mRNA'nın kesilmesini yönetir.
3. *Haberci RNA (mRNA)* sentez edilecek olan protein tipini kontrol etmek üzere sitoplazmaya genetik şifreyi taşır.
4. *Taşıyıcı RNA* (tRNA); protein molekülünün yapımında kullanılmak üzere aktive edilmiş amino asitleri ribozomlara taşır.
5. *Ribozom RNA'sı*, yaklaşık 75 farklı protein ile birlikte *ribozomları* oluşturur. Ribozomlar üzerlerinde protein moleküllerinin bir araya getirildiği fiziksel ve kimyasal yapılardır.
6. *MikroRNA* (miRNA) gen kopyalanmasını ve taşınmasını düzenleyebilen, tek zincir halinde 21-23 nükleotid içeren RNA molekülüdür.

HABERCİ RNA-KODONLAR

Haberci RNA molekülleri uzun ve tek sarmal RNA zincirleri biçiminde sitoplazmada süspansiyon halinde bulunur. Bu moleküller sayıları birkaç yüzden birkaç bine kadar değişen eşlenmemiş nükleotid zincirinden oluşmaktadır. Bunlar DNA genindeki şifre üçlüsüne birebir eşleşebilen tamamlayıcı şifreleri yani *kodonları* taşırlar. **Şekil 3-8** haberci RNA molekülünün küçük bir bölümünü göstermektedir. Kodonları CCG, UCU ve GAA'dır. Bu kodonlar amino asitlerden prolin, serin ve glutamik asiti oluşturur. **Şekil 3-7**'de bu kodonların DNA molekülünden RNA molekülüne aktarılması görülmektedir.

Farklı Amino Asitler İçin RNA Kodonları: Tablo 3-1 protein molekülü içinde yer alan 22 amino asitin RNA kodonlarının listesini göstermektedir. Amino asitlerden çoğunun birden fazla kodon ile temsil edildiği görülmektedir; bir kodon protein molekülünün üretiminin

Tablo 3-1 Amino Asitler ve Başla ve Dur Sinyalleri için RNA Kodonları

Amino Asit	RNA Kodonları					
Alanin	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arjinin	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparajin	AAU	AAC				
Aspartik asit	GAU	GAC				
Fenilalanin	UUU	UUC				
Glisin	GGU	GGC	GGA	GGG		
Glutamik asit	GAA	GAG				
Glutamin	CAA	CAG				
Histidin	CAU	CAC				
İzolösin	AUU	AUC	AUA			
Lizin	AAA	AAG				
Lösin	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Metiyonin	AUG					
Prolin	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serin	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Sistein	UGU	UGC				
Tirozin	UAU	UAC				
Treonin	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofan	UGG					
Valin	GUU	GUC	GUA	GUG		
Başla (ZB)	AUG					
Dur (ZS)	UAA	UAG	UGA			

ZB, zincir-başlatan; ZS, zincir-sonlandıran.

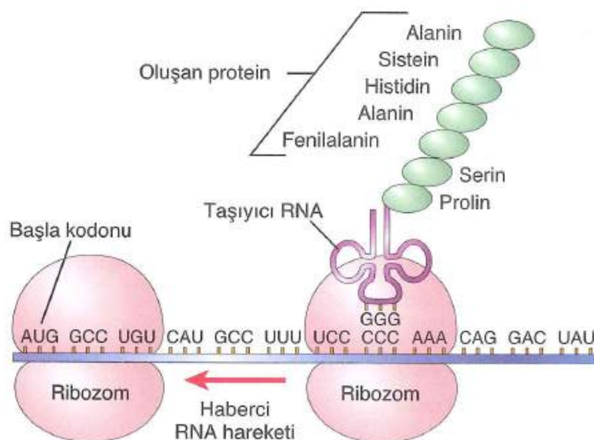
başlaması için "başla" işaretini verirken, üç kodon protein molekül üretim işlemini sonlandırmaktadır. **Tablo 3-1**'de bu iki tip kodondan "zincir-başlatan" ZB ile, "zincir-sonlandıran" ZS ile gösterilmiştir.

TAŞIYICI RNA-ANTİKODONLAR

Protein sentezinde temel rol oynayan başka bir RNA tipine taşıyıcı RNA (*tRNA*) adı verilmektedir, çünkü protein molekülleri sentezlenirken, protein moleküllerine amino asit moleküllerini tRNA taşır. Her tipteki tRNA özgül olarak protein yapısına girecek 20 amino asitten biri ile birleşir. Daha sonra tRNA özgül tipteki amino asidini protein moleküllerinin yapılacağı ribozomlara taşımak için bir *taşıyıcı* görevi görür. Ribozomlarda özgül tipteki *taşıyıcı* RNA'nın her biri mRNA üzerinde bulunan özel şifreyi tanır. Daha sonra tarif edileceği gibi uygun amino asiti, yeni oluşmakta olan protein molekül zincirinde uygun yere iletir.

Yaklaşık olarak, yalnızca 80 nükleotidden oluşan taşıyıcı RNA mRNA'ya oranla göreceli olarak daha küçüktür. Kıvrılmış nükleotid zinciri tıpkı **Şekil 3-9**'da gösterildiği gibi yonca yaprağı görünümündedir. Molekülün bir ucunda her zaman bir adenilik asit bulunur; böylece taşınan amino asit, adenilik asitteki ribozun bir hidroksil grubuna bağlanır.

Taşıyıcı RNA'nın fonksiyonu protein zincirini oluşturmak için özgül amino asiti bu zincire bağlamak olduğundan, her tRNA tipinin aynı zamanda mRNA'daki özgül bir kodona özgün olması gerekir. Taşıyıcı RNA'daki özgül şifre *antikodon* adı verilen karşısındaki nükleotid amino asit üçlüsündeki şifreyi tanımasını sağlar. Antikodon tRNA molekünün yaklaşık olarak orta yerinde bulunur (**Şekil 3-9**'da gösterildiği gibi yonca yaprağı şeklinin alt tarafındadır. Protein moleküllerinin oluşumu sırasında antikodon amino asitleri mRNA'nın kodon amino asitlerine gevşek hidrojen bağları ile tutunur. Böylece, mRNA zinciri üzerinde karşılık gelen amino asitler birbiri ardı sıra sıralanarak yeni oluşan protein molekülünde uygun olan amino asit dizisini oluştururlar.



Şekil 3-9. Haberci RNA zinciri iki ribozom arasında hareket etmektedir. Sağ taraftaki ribozomda gösterildiği gibi her "kodon" geçişinde büyüyen protein zincirine bir amino asit eklenir. Taşıyıcı RNA molekülü her bir özgül amino asiti yeni oluşan proteine taşır.

RİBOZOM RNA'SI

Hücredeki üçüncü-tipteki RNA, ribozom RNA'sı; *ribozomun* yaklaşık yüzde 60'ını oluşturur. Ribozomun geri kalan kısmı hem yapısal proteinlerden, hem de protein molekülü yapımı için gerekli enzimlerin oluşturduğu 75 tip proteinden ibarettir.

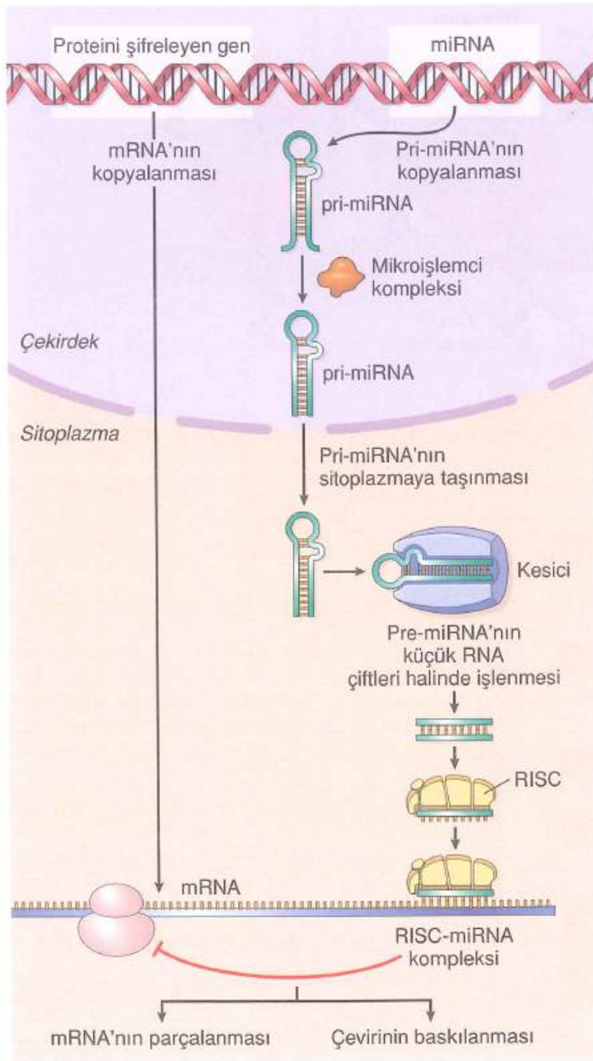
Ribozomlar, sitoplazma içinde üzerinde protein moleküllerinin sentez edildiği temel fiziksel yapılardır. Ribozomlar daima diğer iki tip RNA ile birlikte çalışır: *tRNA*, yapılan protein molekülüne eklenmek üzere amino asitleri ribozoma taşırken *mRNA* üretilen her bir özgül protein tipindeki doğru amino asit sıralaması için gerekli bilgiyi de sağlar. Böylece ribozomlar, içlerinde protein moleküllerinin oluştuğu adeta bir fabrika gibi çalışırlar.

Ribozomların Çekirdekçik İçinde Oluşumu. Ribozom RNA'sını oluşturan DNA genleri, çekirdek içindeki beş kromozom çiftine yerleşmiştir. Bu kromozomların her biri bu özel genlerin çok sayıda eşdeğer kopyalarını taşımaktadır. Bunun nedeni hücre işlevi için büyük miktarda ribozom RNA'sına gereksinim olmasıdır.

Ribozom RNA'sı oluştukça, kromozomlara bitişik olarak uzanan özelleşmiş bir yapı olan *çekirdekçikte* biriktirilir. Çok miktarda protein sentezleyen hücrelerde olduğu gibi, hücrede fazla miktarda ribozom RNA'sı sentezlenmekte ise çekirdekçik büyür. Hücre içinde protein sentezi çok azaldığında ise çekirdekçik çok küçülerek adeta görünmez olur. Ribozom RNA'sı çekirdekçikte özel olarak işlem görür ve burada "ribozom proteinleri" ile bağlanarak granüllü yoğunlaşma ürünleri oluştururlar. Bu ürünler ribozomların ilkel alt birimleridir. Bu alt üniteler daha sonra çekirdekçikten serbestleşip ayrılır ve çekirdek zarının geniş porlarından geçerek sitoplazmanın her tarafına taşınır. Alt birimlerin sitoplazmaya girmelerinden sonra bunlar olgun, işlevsel ribozomları oluşturmak üzere bir araya gelirler. Dolayısıyla, proteinler hücrenin çekirdeğinde değil, hücrenin sitoplazmasında yapılmaktadır, çünkü çekirdekte olgun ribozomlar bulunmaz.

miRNA VE KÜÇÜK MÜDAHALECİ RNA

Hücredeki dördüncü tip RNA, *mikroRNA* (*miRNA*). Bunlar gen kopyalanmasını düzenleyen kısa (21-23 nükleotid içeren) tek zincir RNA parçalarıdır (**Şekil 3-10**). miRNA'lar genin DNA'sını kopyalayan şifreyi taşırlar, ancak bunu proteinlere aktaramazlar. Bu yüzden sıklıkla



Şekil 3-10. Gen ekspresyonunun mikroRNA (miRNA) tarafından düzenlenmesi. Genin birincil kopyalama işlemi hücre çekirdeği içinde mikroişlemci kompleks tarafından uyarılan bir genin etkisi ile pri-miRNA'lardan pre-miRNA'ları oluşturulur. Pre-miRNA'lar daha sonra sitoplazmada kesici yardımı ile ileri işleme tabi tutulur. Kesici, RNA ile uyarılan susturucu kompleks (RISC) oluşumuna yardımcı olan ve miRNA oluşmasını sağlayan bir enzimdir. Bu miRNA'lar, RNA'nın tamamlayıcı bölgesine bağlanarak ve çevirimi baskılayarak veya mRNA'nın ribozoma çevrilmesinden önce mRNA'nın parçalanmasını artırarak gen ekspresyonu işlemini düzenlerler.

şifre *oluşturmayan RNA* olarak tanımlanır. miRNA'lar hücre tarafından işlenerek mRNA'yı tamamlayıcı olacak ve gen anlatımını azaltacak moleküller olurlar. miRNA'ların oluşumunda daha uzun öncül RNA'ların özel olarak işlemesi yer alır. Bu RNA'lar *pri-miRNA* adını alır ve bunlar genin öncü kopyalarıdır. Pri-miRNA'da hücre çekirdeği içinde *mikroişlemci kompleks* tarafından işlenerek sap-halka şeklinde 70 nükleotidden oluşan *pre-miRNA*'lara dönüştürülür. Daha sonra bu pre-miRNA'lar hücre sitoplazmasında özel bir *kesici enzim* yardımı ile işlenir. Bu enzim *RNA ile indüklenen sessizleştirici kompleksin* (RNA-induced silencing complex; RISC) bağlanmasına ve miRNA oluşumuna neden olur.

Gen yapımı miRNA'lar tarafından düzenlenir. Bunun için miRNA'lar RNA'ların tamamlayıcı bölgesine bağlanır ve ribozomlar tarafından çevrilmeden önce mRNA'nın baskılanmasını veya parçalanmasını hızlandırırlar. Hücre işlevlerinin normal düzenlenmesinde miRNA'ların önemli rol oynadığına ve kanser ve kalp hastalıklarının miRNA işlevlerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

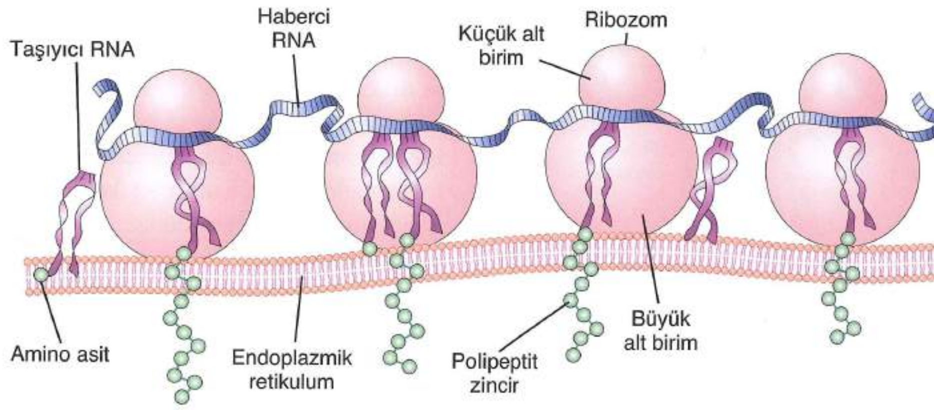
Diğer bir mRNA tipi ise *küçük müdahaleci* veya *susturucu RNA* (siRNA) veya kısa müdahaleci RNA'dır. siRNA'lar özgül genlerin yapımını engelleyen 20-25 nükleotid uzunluğunda kısa çift zincirli RNA'lardır. Bunlar mikroişlemci kompleks tarafından çekirdekte özel genlerin kopyalanma işlenmelerini engellerler. Bu siRNA'lar sitoplazmaya girdikten sonra RISC susturma kompleksini aktifleştirerek mRNA kopyalanmasını engellerler. siRNA'lar genin içinde herhangi bir özgül dizilenme biçiminde şekillendirilerek her gen dizilimine uygun hale getirilebildiklerinden nükleotid dizilimi bilinen herhangi bir genin susturulması için kullanılabilirler. Bazı araştırmacılar siRNA'ların hastalıkların patofizyolojisine katılan genleri susturabilmek için yararlı tedavi araçları olabileceklerini öne sürmektedirler.

RİBOZOMLAR ÜZERİNDE PROTEİN OLUŞUMU—ÇEVİRİ İŞLEMİ

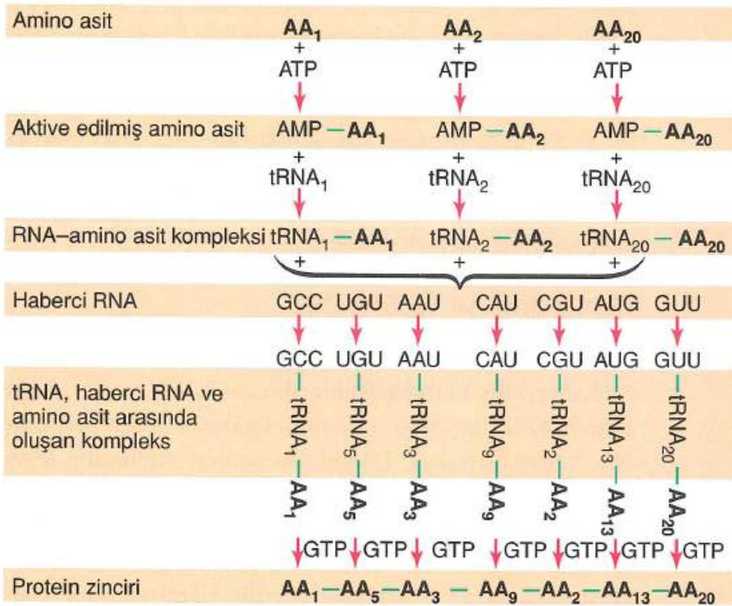
Bir haberci RNA molekülü bir ribozomla bağlantı kurduğu zaman, RNA baz dizisi tarafından daha önceden belirlenmiş "zincir-başlatan" kodon adı verilen özelleşmiş RNA molekülünden başlayarak ribozom boyunca hareket eder. Daha sonra **Şekil 3-9**'da gösterildiği gibi haberci RNA ribozom boyunca hareket ederken protein molekülünü oluşturur. Bu RNA şifresine çevrilip dönüştürülme işlemine çeviri *(translasyon)* adı verilir. Böylece, teypteki bandın hareketi sırasında okunmasına benzer şekilde haberci RNA'daki şifrenin ribozom tarafından "okunması" sağlanır. Daha sonra 'zinciri sonlandır' veya 'dur' kodunu kayarak ribozomun üzerinden geçerken, protein molekülünün yapımının sona erdiği işareti alınır ve protein molekülü sitoplazma içine serbestleştirilir.

Poliribozomlar. Tek bir haberci RNA molekülü aynı anda farklı ribozomlarda birden fazla protein molekülünü oluşturabilir, çünkü RNA sarmalı ilk ribozomu terk ederken **Şekil 3-9**'un sol alt tarafında ve **Şekil 3-11**'de gösterildiği gibi birbirini izleyen ribozomlara geçebilir. Her bir ribozomdaki protein moleküllerinin oluşumu farklı gelişim aşamalarındadır. Sonuç olarak sıklıkla ribozom kümeleri oluşur. Tek bir haberci RNA üzerine 3-10 ribozom aynı anda tutunmaya başlar ve oluşan bu ribozom kümeleri *poliribozomlar* olarak adlandırılır.

Burada özellikle işaret edilmesi önemli olan, haberci RNA'nın herhangi bir ribozomda protein molekülü oluşumuna sebep olabileceğidir: Yani belirli tipteki



Şekil 3-11. Ribozomların fiziksel yapısı ve protein molekülünün oluşumu sırasında haberci RNA, taşıyıcı RNA ve endoplazmik retikulum ile işlevsel ilişkisi görülmektedir (Dr. Don W.Fawcett'ın izniyle, Montana).



Şekil 3-12. Bir protein molekülünün oluşmasında görülen kimyasal olaylar. AMP, adenozin monofosfat; ATP, adenozin trifosfat; tRNA, transfer RNA

proteinlerin yapımı için özel bir ribozom yoktur. Ribozomlar kimyasal reaksiyonların yer aldığı basit fiziksel üretim yapılarıdır.

Çok Sayıda Ribozomun Endoplazmik Retikuluma Tutunması. Bölüm 2'de birçok ribozomun endoplazmik retikuluma tutunduğuna değinilmişti. Bunun nedeni, oluşan protein moleküllerinin başlangıç ucunda, endoplazmik retikulum üzerindeki özel reseptörlere hızla bağlanan amino asit dizilerinin bulunmasıdır; bu durum moleküllerin, retikulum duvarına penetre olmalarına ve endoplazmik retikulum matriksine girmelerine neden olur. Ribozomların, endoplazmik retikuluma doğru çekilip matrikse girdiği retikulum bölgelerinde granüllü bir görünüm oluşurken bu sırada ribozom tarafından protein molekülünün yapımı hala devam etmektedir.

Şekil 3-11'de haberci RNA ile ribozom arasında işlevsel işbirliği ve ribozomların endoplazmik retikulum zarına tutunmaları görülmektedir. Aynı haberci RNA zincirine cevap olarak birçok ribozomda çeviri işleminin aynı zamanda yapıldığına dikkat ediniz. Dikkat çekici bir diğer nokta da, yeni oluşan polipeptit (protein) zincirlerinin endoplazmik retikulum zarından endoplazmik matrikse geçişleridir.

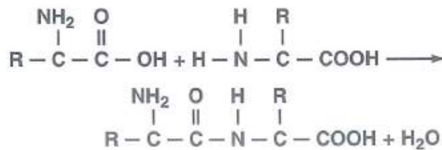
Burada işaret edilmesi gereken önemli bir nokta da, içlerinde çok miktarda protein içeren salgı veziküllerinin oluştuğu bez yapısındaki hücreler haricinde, ribozomlarda oluşan proteinlerin çoğunun endoplazmik retikulum yerine doğrudan sitozole serbestlenmesidir. Bu proteinler enzim özelliği taşır ve hücrenin kendi iç yapısal proteinleridir.

Protein Sentezinin Kimyasal Basamakları. Protein molekülünün sentezinde görülen bazı kimyasal olaylar **Şekil 3-12**'de gösterilmiştir. Bu şekilde AA_1, AA_2 ve AA_{20} ile işaret edilen birbirinden farklı üç amino asitin temsili tepkimeleri görülmektedir. Bu tepkime basamakları sırası ile şu şekildedir:

1. Her bir amino asitin *aktive olduğu* kimyasal reaksiyon sırasında ATP *amino asit ile beraber adenozin monofosfat kompleks*ini oluşturur ve yüksek-enerjili iki fosfat bağı bu süreçte kullanılır.
2. Aktifleştirilen amino asit fazladan bir enerjiye sahiptir ve *kendi özgül taşıyıcı RNA'sı ile birleşerek bir amino asit-tRNA kompleksi* yaparken aynı zamanda adenozin monofosfatı serbestleştirir.
3. Amino asit kompleksini taşıyan tRNA, ribozom molekülündeki haberci RNA molekülü ile bağlantı kurar. Burada taşıyıcı RNA'nın antikodonu haberci RNA'nın özgül kodonuna geçici olarak tutunarak protein molekülünü oluşturmak için, amino asiti dizide uygun yere yerleştirir.

Daha sonra ribozomda bulunan proteinlerden biri olan *peptidil transferaz* enziminin etkisi ile birbirini izleyen amino asitler arasında *peptit bağları* oluşur; böylece protein zincirine yapılan yavaş fakat devamlı eklemelerle zincir uzar. Bu kimyasal olaylar, ilave olarak yüksek enerjili iki fosfat bağının enerjisine ihtiyaç gösterir. Protein zincirine her bir amino asitin eklenmesi için, toplam olarak dört yüksek enerjili bağın kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle hücrede en çok enerji tüketen işlemlerin başında proteinin hücreiçi sentezi gelmektedir.

Peptit Bağlanması. Protein zincirinde ard arda yer alan birbirini izleyen amino asitler birbirleri ile aşağıdaki tipik tepkimeyle bağlanırlar:



Bu kimyasal tepkimede birinci amino asitin COOH bölümünden hidroksil kökü (OH^-) ayrılırken, diğer amino asitin NH_2 bölümünden de (H^+) iyonu ayrılmaktadır. Bu ayrılanlar birleşerek suyu oluştururken yan yana bulunan iki amino asitin üzerinde yer alan reaktif bölgeler birleşerek bir tek molekül oluştururlar. Bu işleme *peptit bağlanması* adı verilir. Bundan sonra eklenecek her bir amino asit için ilave yeni peptit bağları oluşur.

HÜCREDE DİĞER MADDELERİN SENTEZİ

Daha önce anlatıldığı şekilde oluşan binlerce protein enzimi, hücredeki bütün öteki kimyasal tepkimeleri kontrol eder. Bu enzimler lipitlerin, glikojenin, pürinlerin, primidinlerin ve diğer yüzlerce maddenin sentezini destekler. Bu sentez işlemlerinden birçoğunun karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması ile olan ilişkileri Bölüm 68-70 arasında tartışılmıştır. Bütün bu maddeler sayesinde hücreler birçok fonksiyonları yapılabilmektedir.

HÜCREDE BİYOKİMYASAL AKTİVİTE VE GENETİK İŞLEVLERİN KONTROLÜ

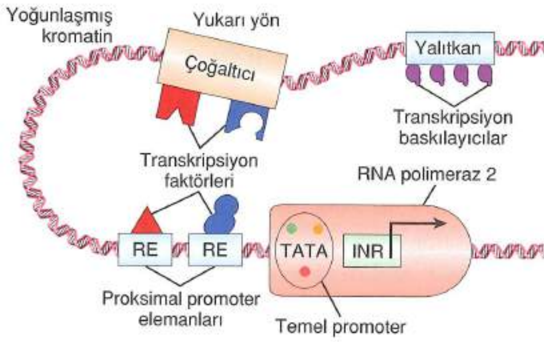
Buraya kadar yapılan tartışmalarda, hücrenin hem fiziksel hem de kimyasal işlevlerinin genler tarafından kontrol edildiği açıkça ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, genin kendi aktivitesinin de kontrol edilmesi gerekmektedir. Aksi halde hücrenin bazı kısımları çok büyüyebilir veya kimyasal tepkimelerin abartılı etkisi ile hücreyi ölüme götürebilir. Her hücrede, hücre işlevlerinin adım adım ilerlemesini sağlayacak olan güçlü bir iç geribildirim kontrol mekanizması vardır. Böylece hücre içinde çeşitli işlevlerin birbiri ardı sıra düzenli bir şekilde ilerlemesi sağlanır. Her bir gen için (yaklaşık 30.000'den fazla gen vardır) en az bir tane böyle bir geribildirim kontrol mekanizması vardır.

Temelde hücrenin biyokimyasal aktivitesini kontrol eden iki yöntem bulunmaktadır: Bunlar (1) *genetik düzenleme*, genlerin aktivasyon derecesinin ve gen ürünlerinin oluşumunun genin kendisi tarafından kontrol edilmesi ve (2) *enzim düzenleme*, hücre içinde oluşan enzimlerin aktivite düzeylerinin kontrol edilmesidir.

GENETİK DÜZENLEME

Genetik düzenleme veya *gen ekspresyonunun* (gen anlatımı) düzenlenmesi, çekirdekteki genetik şifrenin kopyalanmasından sitoplazma içinde protein oluşumuna kadar geçen tüm süreci kapsar. Gen ekspresyonunun düzenlenmesi, tüm canlı organizmaların çevresel değişikliklere uyum sağlamasına yarar. Birbirinden farklı hücre, doku, organlara sahip hayvanlardaki gen ekspresyonunun farklı düzenlenmesi pek çok farklı hücre tiplerinin her biri için özgün olan işlevin yerine getirilmesini sağlar. Her ne kadar kardiyak miyosit ile böbrek tübül epitel hücresi aynı genetik şifreyi taşırlarsa da kardiyak hücrede ifade edilen pek çok gen böbrek hücresi tarafından eksprese edilmez. Gen "ekspresyonunun" son ölçütü, ne kadar gen ürününün (proteinin) oluştuğudur. Çünkü proteinler genler tarafından gerçekleştirilen özgül hücre işlevini belirler. Şifrenin transkripsiyon işlemi yolundaki herhangi bir noktasında gen ekspresyonu düzenlenebilir.

Promoter Gen Ekspresyonunu Kontrol Eder. Hücre proteinlerinin sentezi karmaşık bir süreç olup bu süreç DNA'nın RNA'ya kopyalanması ile başlar. DNA transkripsiyonu genin promoter bölgesinde bulunan düzenleyici elemanlar tarafından kontrol edilir (**Şekil 3-13**). Tüm memeliler dahil olmak üzere ökaryotlarda temel promoter bölgesi *TA TA kutusu* olarak adlandırılan yedi baz (TATAAAA) diziliminden oluşur. *TATA bağlayıcı proteinin* ve diğer önemli şifre transkripsiyon faktörlerinin hepsi topluca transkripsiyon *faktör IID kompleksini oluşturur.* Buna ilave olarak *transkripsiyon faktör IID kompleksinin* bağlandığı bu bölgeye DNA şifresinin RNA'ya aktarımını kolaylaştıran DNA ve RNA polimeraz 2'ye bağlanan transkripsyon faktörü IIB bağlanır. Bu temel



Şekil 3-13. Ökaryotik hücrelerde gen transkripsiyonu. TATA kutusu (TATA), proksimal promoter elemanları (yanıt elemanları-RE) ve başlatıcı dizilimler (INR) içeren temel promoterin üst veya alt bölgesine yerleşik ve yalıtkan elemanlarla kesintiye uğratılmış birçok kümeleşmiş hızlandırıcı bölgelerin oluşturduğu kompleks yapı izlenmektedir.

promoter bölgesi bütün protein şifreleyen genlerde bulunur ve polimeraz enziminin RNA'yı sentez etmek amacı ile DNA üzerinde hareket etmeden önce mutlaka bağlanması gereken bölge bu temel promoter. *Yukarı yöndeki promoter* bölgesi transkripsiyon başlama bölgesinin daha üst kısmında yer alır ve temel promotere bağlı proteinlerle etkileşerek transkripsiyonu etkileyebilen pozitif ve negatif transkripsiyon faktörleri için çeşitli bağlanma bölgeleri içerir. Yukarı yöndeki promoterin yapısı ve transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeler, genler arasında farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, farklı dokularda genlerin farklı şekilde ekspre edilmelerine neden olur.

Ökaryotlarda genlerin transkripsiyonu, DNA'nın transkripsiyon faktörlerini bağlayabilen bölgelerinde *çoğaltıcılar* tarafından etkilenebilir. Çoğaltıcılar etkinin ettikleri genden çok uzakta veya farklı kromozomda bulunabilirler. Düzenledikleri genlerin yukarı yöndeki veya aşağı yöndeki bölgelerinde yer alabilirler. Çoğaltıcılar hedef geninden çok uzakta bulunabilmelerine rağmen DNA çekirdek içinde kıvrıldığında göreceli olarak yakın bulunabilirler. İnsan genomunda 110.000 gen çoğaltıcı dizilimi bulunduğu tahmin edilmektedir.

Kromozomun organizasyonunda önemli olan kopyalanmakta olan aktif genlerin baskılanmış genlerden ayrılmasıdır. Bu ayrılma zorlayıcı olabilir, çünkü çok sayıda gen kromozom üzerinde birbirine yakın yerleşmiş olabilir. Bu ayrılmayı sağlayan kromozomdaki *yalıtkanlardır*. Bu yalıtkanlar belirli bir geni çevredeki genlerin transkripsiyon sırasındaki etkilerinden ayırmak için bir engel oluşturan gen dizileridir. Yalıtkanlar DNA dizilimine ve ona bağlanan proteinlere göre büyük çeşitlilik gösterebilirler. *DNA metilasyonu*, yalıtkan aktivitesinin ayarlanmasının bir yoludur. Bu durum memelilerin insülin-benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) geninde görülür. Anne alelinde transkripsiyon baskılayıcının bağlanmasına izin veren genin promoteri ile çoğaltıcı arasında bir yalıtkan bulunmaktadır. Ancak babadaki DNA dizilimi transkripsiyonda baskılayıcının yalıtkan bağlanamamasını sağlayacak şekilde metillenmiştir ve IGF-2 geni babanın gen kopyasından eksprese edilmektedir.

Şifre Aktarımının (Transkripsiyonun) Promoter Tarafından Kontrolünde Diğer Mekanizmalar. Son yirmi yıl içinde promoterin temel kontrol mekanizmalarındaki çeşitlilik hızla keşfedilmiştir. Ayrıntıya girmeden bunların bazılarını sıralayalım:

1. Bir promoter sıklıkla genomun herhangi bir bölgesinde bulunan transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir. Yani, düzenleyici gen bir düzenleyici protein oluşturur. Bu düzenleyici protein daha sonra transkripsiyonun aktivatörü veya baskılayıcısı gibi hareket eder.
2. Nadiren de olsa, birçok farklı promoterler aynı düzenleyici protein ile ve aynı zamanda kontrol edilirler. Bazı durumlarda, aynı düzenleyici protein bir promoter için aktivatör etki gösterirken bir başka promoter için baskılayıcı olarak işlev görür.
3. Bazı proteinler DNA zinciri üzerinde transkripsiyon işleminin başlangıç noktasında değil, zincirin daha uzak noktaları boyunca kontrol edilirler. Bazen bu kontrol DNA zincirinin kendisi üzerinde değil de sitoplazmaya serbestlenmeden önce çekirdek içinde bulunan RNA moleküllerinin işlenmesi sırasında olabilir. Nadiren bu kontrol RNA'nın ribozomlar tarafından çevirimi sırasında sitoplazmada protein oluşumu düzeyinde de olabilir.
4. Çekirdekli hücrelerde, çekirdekte bulunan DNA özgül yapısal birimler olan *kromozomların içinde* paketlenmiştir. Her bir kromozom içinde bulunan DNA *histon* adı verilen küçük proteinler tarafından sarılmıştır. Histonlar diğer proteinlerle sıkıca bağlanarak sıkışık bir kütle oluştururlar. DNA bu sıkışık durumda kaldığı sürece, RNA yapım işlevini yerine getiremez. Bununla birlikte, RNA kopyalanmasının kısmen meydana gelebilmesi için kromozomların seçilmiş yerlerinde sıkışmanın ortadan kalkmasına neden olan çeşitli kontrol sıkışmanın her seferinde tek tek ortadan mekanizmalarının varlığı keşfedilmiştir. O zaman bile kromozomda promoter tarafından gerçekleştirilen transkripsiyonun hızı, özgül *transkripsiyon faktörleri* tarafından kontrol edilir. Ayrıca hücre işlevini uygun biçimde yerine getirmek üzere daha yüksek kontrol mekanizmaları kullanılmaktadır. Buna ilave olarak, hücreye dışarıdan gelen uyarılar, örneğin bazı hormonlar, özgül kromozom alanlarını ve özgül transkripsiyon faktörlerini aktifleştirerek hücre işlevi için gerekli kimyasal işlemleri kontrol edebilirler.

Her bir insan hücresinde bulunan ve sayıları 30.000 kadar olan farklı genlerin genetik aktivitelerinin çok çeşitli yollardan kontrol edilebilmeleri sürpriz değildir. Gen kontrol sistemleri özellikle hücreiçi amino asitlerin, amino asit türevlerinin, ara ürünlerin ve karbonhidrat, lipit ve protein metabolizma ürünlerinin konsantrasyonlarını kontrol etmeleri bakımından önemlidir.

ENZİM DÜZENLENMESİ İLE HÜCREİÇİ İŞLEVİN KONTROLÜ

Hücre işlevinin genetik düzenleme ile kontrol edilmesine ilave olarak bazı hücre aktiviteleri, doğrudan hücre içindeki özgül enzimlere etki eden hücreiçi inhibitör veya aktivatörler tarafından kontrol edilir. Böylece enzim düzenlenmesi, hücrede biyokimyasal işlevlerin kontrol edilebildiği ikinci bir mekanizmayı oluşturur.

Enzim İnhibisyonu. Hücrede oluşan bazı kimyasal maddeler kendilerini sentezleyen özgül enzim sistemlerini inhibe eden doğrudan geribildirim etkilerine sahiptir. Hemen her zaman, sentezlenen ürün enzimatik reaksiyon dizisindeki ilk enzimi inhibe eder, çoğu kez bu enzime doğrudan bağlanarak inaktivasyonuna neden olan allosterik biçim değişikliğine yol açar. Birinci enzimin inaktivasyonunun önemi kolayca anlaşılabilir: bu olay ile kullanılmayan ara ürünlerin birikmesi engellenmiş olur.

Enzim inhibisyonu negatif geribildirim kontrolün bir diğer örneğidir. Bazı çoklu amino asitlerin, pürinlerin, pirimidinlerin, vitaminlerin ve diğer maddelerin hücreiçi konsantrasyonlarının kontrolünden sorumlu olan mekanizma bu enzim inhibisyon mekanizmasıdır.

Enzim Aktivasyonu. Kendilerine gereksinim duyuluncaya kadar enzimler normal olarak inaktiftirler. Buna bir örnek olarak hücre içindeki ATP'nin tüketilerek azalması verilebilir. Bu durumda önemli miktarda siklik adenozin monofosfat (sAMP), ATP'nin yıkım ürünü olarak ortaya çıkmaya başlar. sAMP'nin varlığı glikojeni ayıran fosforilaz enzimini aktive eder ve fosforilaz glikoz molekülünü serbestleştirir. Glikoz molekülünün hızla metabolize edilmesiyle elde edilen enerji ATP depolarının yenilenmesinde kullanılır. Böylece, sAMP, fosforilaz enzimi için bir enzim aktivatörü olarak görevi yaparak hücreiçi ATP yoğunluğunun kontrol edilmesine yardım eder.

Diğer ilginç bir örnek de pürin ve pirimidinlerin yapımında görülen hem enzim inhibisyonu ve hem de enzim aktivasyonudur. Hücrede DNA ve RNA'nın yapımı için bu maddelerin yaklaşık olarak eşit miktarda bulunmaları gerekir. Pürinler oluştuğu zaman, daha fazla pürin yapımı için gerekli olan enzimleri *inhibe* ederler. Ancak pirimidin yapımını sağlayan enzimleri *aktive* ederler. Bunun aksine, pirimidinler kendi enzimlerini inhibe ederlerken pürin enzimlerini aktive ederler. Bu iki maddenin sentezini sağlayan sistemler arasında sürekli karşılıklı ilişki, her zaman hücreler içinde bu iki maddenin eşit miktarda bulunmasını sağlar.

Özet. Hücreler farklı hücresel bileşimlerinin uygun oran ve uygun miktarlarda bulunmasını iki ana mekanizma ile sağlarlar: (1) genetik düzenleme ve (2) enzim düzenleme. Genler, aktive ya da inhibe edilebilirler; benzer şekilde enzim sistemleri de aktive ya da inhibe edilebilirler; benzer şekilde enzim sistemleri de aktive ya da inhibe edilebilir. Bu düzenleyici sistemler sürekli olarak hücrenin biyokimyasal bileşimini izleyen ve ihtiyaç olduğunda gerekli düzeltmeleri yapan geribildirim kontrol sistemleri olarak işlev görürler. Fakat, bazen hücrede olmayan maddeler de (özellikle bu kitabın birçok yerinde tartışılmış olan bazı hormonlar) hücreiçi kontrol sistemlerinden birini veya daha fazlasını aktive veya inhibe ederek hücreiçi biyokimyasal tepkimeleri kontrol ederler.

DNA–GENETİK SİSTEMİ HÜCRE ÇOĞALMASINI KONTROL EDER

Hücre çoğalması, DNA-genetik sisteminin tüm yaşam süreçlerinde oynadığı çok geniş kapsamlı rolü gösteren bir başka örnektir. Hücrenin büyüme özelliklerini ve hücrelerin bölünüp bölünmeyeceğini, ayrıca bu bölünmenin ne zaman olacağını da genler ve genetik düzenleyici sistemler tayin etmektedir. Böylece insanın tek hücreli döllenmiş yumurta halinden, tam olarak işlevlerini kazanmış bir organizma haline gelinceye kadar gelişiminin her aşaması birçok önemli genetik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Eğer yaşamın bir ana teması var ise bu DNA-genetik sistemidir.

HÜCRENİN YAŞAM DÖNGÜSÜ

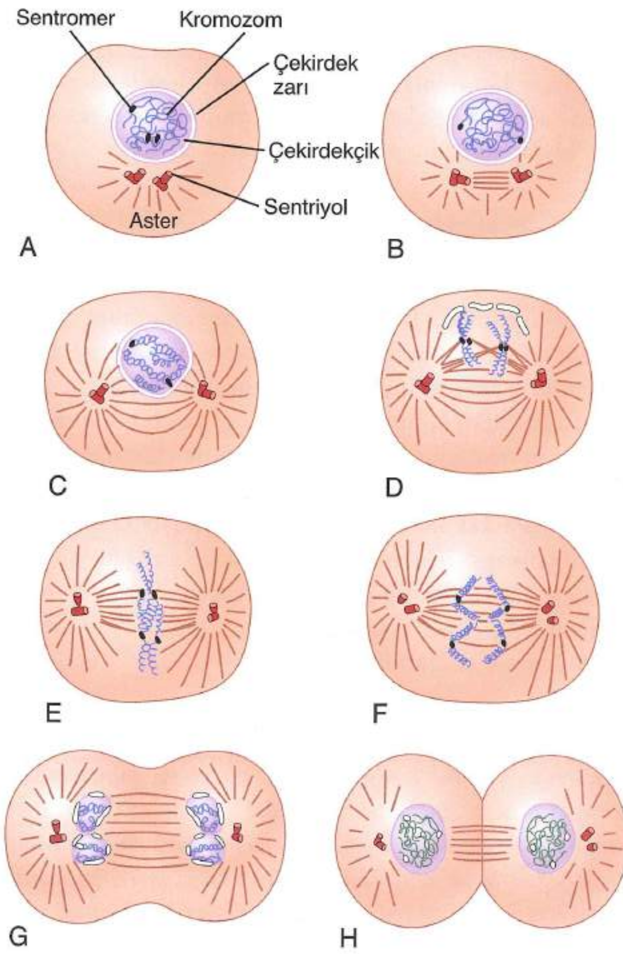
Hücrenin yaşam döngüsü bir hücre çoğalmasından, sonraki hücre çoğalmasına kadar geçen süredir. Eğer memeli hücreleri *inhibe edilmez ve mümkün olabildiği kadar hızla çoğalırlarsa,* bu yaşam döngüsü en az 10 ile 30 saattir. Hücrenin yaşam döngüsü, *mitoz* adı verilen ve hücrenin iki yavru hücreye bölünmesiyle sonuçlanan bir dizi belirgin fiziksel olayla sona erer. Daha sonra tarif edilecek olan mitoz olayı **Şekil 3-14**'te gösterilmiştir. Mitozun gerçek süresi sadece 30 dakika kadardır. Bu nedenle, hızla çoğalan hücrelerde bile yaşam döngüsünün yüzde 95'ten fazlası *interfaz* adı verilen mitozlar arası döneme ayrılmıştır.

Hücrenin hızla çoğaldığı özel koşulların dışında, hemen hemen her zaman inhibitör faktörlerin hücrenin inhibe edilmemiş yaşam döngüsünü yavaşlatabildiği veya durdurabildiği görülür. Bu yüzden, vücudun farklı hücrelerinin gerçek yaşam döngüleri, ileri derecede uyarılmış kemik iliği hücrelerinde olduğu gibi 10 saat gibi kısa ve çoğu sinir hücresindeki gibi vücudun tüm yaşam süresi kadar uzun süreler arasında değişir.

Hücre Çoğalması DNA Replikasyonu ile Başlar

Hücre içinde bütün diğer önemli olaylarda olduğu gibi çoğalma işlemi de çekirdeğin içinde başlamaktadır. İlk basamak *kromozomlarda bulunan tüm DNA'nın eplikasyonudur (duplikasyon, eşlenmesi).* Mitoz ancak bu olaydan sonra gerçekleşebilir.

DNA'nın eşlenmesi mitozdan 5-10 saat önce başlayarak 4-8 saatte tamamlanır. Sonuç olarak tüm DNA'nın iki tam *kopyası* çıkarılmış olur. Her bir DNA kopyası mitoz sonucu oluşan iki yavru hücreden birinin DNA'sını



Şekil 3-14. Hücrenin çoğalma evreleri. **A, B** ve **C** Profaz; **D,** Prometafaz; **E,** Metafaz; **F,** Anafaz; **G** ve **H,** Telofaz.

oluşturur. DNA replikasyonundan sonra aniden mitoz başlayıncaya kadar diğer bir 1-2 saatlik dönem geçer. Ancak bu dönemde de mitotik sürece yol açacak ön değişiklikler gerçekleşir.

DNA'nın Replikasyonunun Kimyasal ve Fiziksel Olayları. DNA'nın replikasyonu (eşlenmesi) RNA'nın DNA'dan transkripsiyonuna benzer biçimde olur. Ancak aralarında bazı önemli farklar vardır:

1. Her kromozomda yalnızca biri değil, her iki DNA zinciri de eşlenir.
2. DNA sarmalına ait zincirlerin tümü RNA'nın transkripsiyonunda olduğu gibi küçük parçalar halinde değil boydan boya eşlenir.
3. DNA'nın eşlenmesi için ana enzimler, *DNA polimeraz* adı verilen RNA polimeraza benzeyen çoklu bir enzim kompleksidir. DNA polimeraz, DNA kalıp zincirine bağlanır ve onun uzunluğu boyunca hareket eder. Bir diğer enzim, *DNA ligaz,* yüksek enerjili fosfat bağlarının enerjisini kullanarak komşu DNA nükleotidlerin birbirleri ile bağlanmalarını sağlar.
4. Yeni DNA zinciri oluşumu heliksin her iki zincirinde, yüzlerce segmentte eş zamanlı olarak tüm zincir eşleninceye kadar devam eder. Daha sonra alt ünitelerin uçları DNA ligaz enzimi ile birbirlerine bağlanır.
5. Yeni oluşan her DNA zinciri şablon olarak kullanılan orijinal DNA zincirine gevşek hidrojen bağları ile tutunmuş olarak bulunur. Böylece, birbirlerine sarılmış olarak iki DNA sarmalı oluşmuş olur.
6. Kromozomdaki DNA sarmallarının uzunluğunun yaklaşık 6 santimetre olması ve her bir sarmalın milyonlarca kıvrımının bulunması (nedeni ile) eğer özel bir mekanizma olmasıydı yeni yapılan DNA sarmallarının birbirinden ayrılması imkansız olurdu. Bu ayrılma, sarmalın tamamı boyunca düzenli olarak her sarmalı kesen ve her segmente sarmalı ayıracak şekilde rotasyon yaptıran enzimler tarafından gerçekleştirilir. Böylece iki yeni sarmal birbirinden ayrılmış olur.

DNA Onarımı, DNA "Hatalarının Düzeltilmesi" ve "Mutasyon". DNA'nın kopyalanması ile mitozun başlaması arasındaki yaklaşık bir saatlik süre içinde DNA zincirlerinin "hatalarının düzeltilebilmesi" ve onarım için aktif bir dönem vardır. Yani nerede hatalı DNA nükleotidleri varsa orijinal şablon zincirindeki nükleotidlerle karşılaştırılır, özel enzimler kusurlu alanları kesip yerlerine uygun tamamlayıcı nükleotidleri yerleştirirler. Bu onarım işlemlerini gerçekleştiren enzimler, eşleşme işleminde kullanılan DNA polimeraz ve DNA ligaz enzimleri ile aynı enzimlerdir. Bu onarım işlemine *DNA hatalarının düzeltilmesi* adı verilir.

Onarım ve hataların düzeltilmesi sayesinde kopyalama işlemi sırasında çok nadir olarak hata yapılır. Hata yapıldığında buna *mutasyon* adı verilir. Mutasyonda hücrede gerekli proteinin oluşması yerine anormal protein oluşur. Bu da sıklıkla hücre işlevinin bozulmasına ve hatta bazen hücrenin ölümüne neden olur. Buna rağmen insan genomunda 30.000 veya daha fazla genin olduğunu ve bir insan neslinden diğerine 30 yıllık bir dönem bulunduğu düşünüldüğünde, anne-babadan çocuğa genom geçişinde 10 veya daha fazla sayıda mutasyonun geçebileceği beklenebilir. Ancak ek bir koruma yolu olarak, her insan genomu birbiriyle tümüyle aynı genlerden oluşmuş iki ayrı kromozom dizisi ile temsil edilmektedir. Böylece mutasyonlara rağmen, kromozom çiftinden birindeki işlevsel gen hemen her zaman çocuğa aktarılabilir.

KROMOZOMLAR VE EŞLENMELERİ

Çekirdekteki DNA sarmalının her biri kromozomlarda paketlenmiştir. İnsan hücresi 23 çift halinde düzenlenmiş 46 kromozom içerir. Her çiftte bulunan iki kromozomdaki genlerin çoğu tamamen veya neredeyse tamamen

birbirinin eşidir. Bu nedenle, genellikle farklı genlerin de çiftler halinde bulunduğu ifade edilir. Ancak bu nadiren geçerli değildir.

Kromozomda DNA'nın yanısıra büyük miktarda protein de bulunmaktadır; bunlar çoğunlukla elektropozitif yüklü küçük moleküller olan *histonlar*dan oluşurlar. Histonlar çok sayıda makara şekline benzer ufak, küçük çekirdekler halinde düzenlenmiştir. Her DNA sarmalının küçük bölümleri sırayla birbiri ardına gelen bu cisimlerin etrafına sarılmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi, histon cisimleri DNA aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Çünkü DNA sıkıca paketlenmiş şekilde kaldığı sürece RNA oluşumu veya yeni DNA eşlenmesi için bir kalıp olarak işlev yapamaz. Dahası, bazı düzenleyici proteinlerin DNA'nın histon paketlenmesini *çözdüğü* ve RNA oluşumu için her seferinde küçük bölümleri açığa çıkarttığı gösterilmiştir.

Histon olmayan çok sayıda protein de kromozomların asıl bileşenleri arasında yer almaktadır. Bunlar hem kromozomların yapısal proteinleri olarak ve hem de genetik düzenleyici mekanizmalarla bağlantılı şekilde, aktivatör, inhibitör ve enzim olarak işlev yapmaktadırlar.

Kromozomların eşlenmesi DNA sarmallarının eşlenmesini izleyen birkaç dakika içinde tümüyle gerçekleşir. Yeni DNA sarmalları gerektiği zaman yeni protein moleküllerini toplarlar. Yeni oluşmuş iki kromozom *sentromer* adı verilen kromozomların ortasına yakın bir noktada birbirlerine bağlı şekilde kalırlar (mitoz zamanına kadar). Bu eşlenmiş ancak hala bağlı olan kromozomlar *kromatidler* olarak adlandırılır.

HÜCRE MİTOZU

Hücrenin iki yeni hücreye bölünmesi işlemine *mitoz* denir. Birçok hücrede her kromozom iki kromatid replikasyonunu oluşturmaya başlar başlamaz bu olayı 1 veya 2 saat içinde otomatik olarak mitoz takip eder.

Mitoz Aygıtı: Sentriyollerin İşlevi. Mitozun ilk olaylarından biri sitoplazmada gerçekleşir; bu olay interfazın ikinci döneminde *sentriyol* adı verilen küçük yapıların içinde veya çevresinde gerçekleşir. **Şekil 3-14**'te görüldüğü gibi, iki sentriyol çifti çekirdeğin bir kutbuna doğru ve birbirine yakın şekilde yerleşmişlerdir. Bu sentriyoller DNA ve kromozomlara benzer şekilde, genellikle DNA eşlenmesinden kısa süre önce interfaz sırasında eşlenirler. Her sentriyol silindir şeklinde düzenlenmiş 9 paralel tübüler yapıdan oluşan, yaklaşık 0,4 mikrometre uzunluğunda ve 0,15 mikrometre çapında silindirik bir cisimdir. Her çiftteki iki sentriyol birbirine dik açı oluşturacak şekilde yerleşmiştir. Her sentriyol çifti *sentriyol çevresindeki maddelerle* beraber *sentrozom* olarak isimlendirilir.

Mitozdan hemen önce iki sentriyol çifti birbirinden uzaklaşmaya başlar. Bu, karşılıklı sentriyol çiftleri arasında büyüyen ve onları iterek birbirinden uzaklaştıran protein yapısındaki mikrotübüllerin polimerizasyonu ile sağlanır. Aynı zamanda hücrenin her iki ucunda her bir sentriyol çiftinden uzağa doğru ışınsal olarak büyüyen mikrotübüller dikenli bir yıldız gibi olan *aster'i* oluştururlar. Asterin dikensi çıkıntılarından bazısı çekirdek zarını delerek mitoz sırasında iki kromatid çiftinin ayrılmasında rol oynarlar. İki yeni sentriyol çifti arasında uzanan mikrotübül kompleksine *iğ* denir. İki çift sentriyol ve tüm mikrotübül kümesine birlikte *mitotik aygıt* adı verilir.

Profaz. Profaz olarak adlandırılan mitozun ilk aşaması **Şekil 3-14*A*, *B*** ve *C*'de görülmektedir. İğ oluşurken, interfazda gevşekçe kıvrılmış zincirlerden meydana gelen çekirdekteki kromozomlar yoğunlaşarak iyice belirginleşen kromozomları oluştururlar.

Prometafaz. Bu aşamada (bkz. **Şekil 3-14*D***) asterin büyüyen mikrotübül dikenleri çekirdek kılıfını parçalar. Eş zamanlı olarak asterden çıkan çok sayıda mikrotübül hala birbirlerine bağlı olan eşlenmiş kromatidlerin sentromerlerine tutunur. Daha sonra tübüller her kromatid çiftinin bir tanesini hücrenin bir kutbuna doğru çekerken diğeri de karşı yöndeki kutba doğru çekilir.

Metafaz. Metafaz sırasında (bkz. **Şekil 3-14*E***) mitotik aygıtın iki asteri birbirinden uzaklaştırılır. Bunun nedeninin iki asterden çıkan mikrotübüldeki dikensi çıkıntıların mitotik iği oluşturmak için iç içe geçtikleri yerde birbirlerini itmeleri olduğuna inanılmaktadır. Büyük bir olasılıkla kas proteini olan *aktin*den oluşan kasılabilir özelliğe sahip *"molekül motorları"* adı verilen küçük kasıcı protein moleküllerinin dikensi çıkıntıların arasında yer alarak, kasta olduğu gibi adımlama mekanizması ile dikenleri birbiri boyunca ters yönde kaydırdığına inanılır. Eşzamanlı olarak kromatidler kendilerine tutunan mikrotübüller tarafından hücrenin tam merkezine çekilerek mitotik iğin *ekvator düzlemini* oluşturacak şekilde dizilirler.

Anafaz. Bu dönemde (bkz. **Şekil 3-14 F**) her kromozomun iki kromatidi sentromerden çekilerek ayrılır. 46 kromatid çiftinin hepsi ayrılarak *46 yavru kromozom*dan oluşan iki ayrı küme oluşturur. Bölünen hücre karşılıklı kutuplara doğru birbirinden ayrılırken, kümelerden biri bir mitotik astere doğru çekilirken diğeri de diğer astere doğru çekilir.

Telofaz. Telofazda (bkz. **Şekil 3-14G** ve ***H***) iki yavru kromozom kümesi tümü ile ayrılmıştır. Daha sonra mitotik aygıt kaybolur ve her kromozom kümesi etrafında yeni bir çekirdek zarı gelişir. Bu zar sitoplazmada var olan endoplazmik retikulum parçalarından oluşur. Hemen sonra hücre iki çekirdeğin tam ortasından ikiye ayrılır. Bu ayrılma, yeni gelişmekte olan hücrelerin birleşme noktasında *aktin* ve büyük olasılıkla *miyozin'den* (iskelet kasının iki kasıcı proteini) oluşan *mikrofilamentlerin* bir kasılma halkasının oluşması ile gerçekleşir ve yeni gelişen hücreleri birbirinden uzaklaştırır..

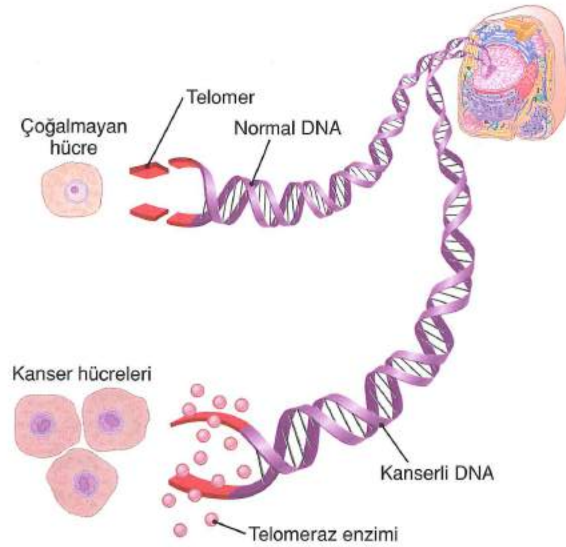
HÜCRE BÜYÜMESİ VE ÇOĞALMASININ KONTROLÜ

Kan oluşumunu sağlayan kemik iliği hücrelerinde, derinin germinal tabakasında ve bağırsak epitelinde olduğu gibi belirli hücrelerin sürekli olarak büyüdüklerini ve çoğaldıklarını biliyoruz. Düz kas hücreleri gibi diğer bazı hücreler ise uzun yıllar çoğalma göstermeyebilirler. Nöronlar ve çoğu çizgili kas hücreleri gibi az sayıdaki hücreler kişinin tüm yaşamı boyunca, fötal yaşam başlangıcındaki dönem hariç, çoğalmazlar.

Belli dokularda bazı tip hücrelerin yetersizliği, bu hücrelerin uygun sayıya ulaşıncaya kadar hızla büyümelerine ve çoğalmalarına neden olur. Örneğin, bazı genç hayvanlarda cerrahi olarak karaciğer kütlesinin sekizde yedisi çıkarılabilir. Geriye kalan sekizde bir karaciğer hücreleri büyüyüp bölünerek karaciğer kütlesinin hemen hemen normale dönmesini sağlarlar. Sinir ve kas hücreleri gibi yüksek derecede farklılaşmış hücreler dışında birçok bez hücresinde, kemik iliğinin çoğu hücresinde, deri altı dokusu, bağırsak epitel hücrelerinin çoğunda aynı durum görülür.

Vücutta bulunan farklı tipteki hücrelerin yaşam boyu uygun sayıda bulunmalarını sağlayan mekanizma ile ilgili olarak çok az bilgiye sahibiz. Bununla birlikte, araştırmalar büyümeyi kontrol eden en az üç yol olduğunu göstermektedir. Birincisi, büyüme sıklıkla vücudun diğer kısımlarından gelen *büyüme faktörleri* ile kontrol edilmektedir. Bu maddelerin bazıları kan yolu ile vücudu dolaşmakta, bazıları ise komşu dokulardan gelmektedir. Örneğin, pankreas gibi bazı bezlerin epitel hücreleri bezin altında bulunan bağ dokusundan kaynaklanan bir *büyüme faktörü* olmadığında büyüyemezler. İkinci olarak, normal hücrelerin çoğu büyüme alanının dışına çıktıklarında büyümeleri durmaktadır. Bu durum doku kültürlerinde büyüyen hücrelerde de görülmektedir; kültürdeki hücreler katı bir cisimle temas edinceye kadar büyürler, daha sonra büyüme durmaktadır. Üçüncü olarak, kültür ortamında büyüyen hücreler kendilerine ait salgıların kültür ortamında çok küçük miktarlarda bile olsa birikmelerine izin verilmesi halinde büyümelerini durdururlar. Bu mekanizma da büyümenin negatif geribildirim ile kontrolü için bir yol sağlar.

Telomerler Kromozomların Parçalanmasını Engeller. Telomer, biri kromatidin her bir ucunda bulunan tekrarlayıcı nükleotid dizilerinin bir bölgesidir (**Şekil 3-15**). Telomerler hücre bölünmesi sırasında kromozomların bozulmasını önleyen koruyucu kılıf olarak görev alır. Hücre bölünmesi sırasında kopyalamayı başlatan DNA parçasına kısa bir "başlatıcı" RNA parçası yapışır. Bununla beraber, başlatıcı RNA DNA sarmalının en ucuna yapışmadığından DNA'nın küçük bir kısmında kopyalama oluşmaz. Her hücre bölünmesi ile, kopyalanan DNA telomer bölgesinde ilave nükleotidlerini yitirir. Telomerler tarafından korunan nükleotid dizilimleri sayesinde kromozomların uçlarına yakın olan genlerin parçalanması engellenmiş olur. Telomerler bulunmazsa, genomlar



Şekil 3-15. Telomerler ve telomeraz ile hücre bölünmesinin kontrolü. Hücrelerin kromozomları telomer ile kaplanmıştır. Telomerler, telomeraz aktivitesi olmadığında her hücre bölünmesinde kısalır ve bu kısalma hücre bölünmesi durana kadar sürer. Bu nedenle, vücudun hücrelerinin çoğu sonsuza kadar bölünemezler. Kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesi artar ve telomer boyu korunarak hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi devam eder.

tedrici olarak haberleşme özellklerini kayıp eder ve her hücre bölünmesinden sonra uç kısımları kopar. Böylece, telomerler genlerin sabit kalmasının sağlanmasına yardımcı olan tek kullanımlık kromozom tamponları olarak düşünülmelidir. Tekrarlayan hücre bölünmeleri sırasında telomerler giderek tüketilir.

Her hücrenin bölünmesi esnasında bir kişinin hücre telomerlerinin uçlarından ortalama olarak 30 ile 200 adet baz çiftin kayıp olur. İnsan kan hücrelerindeki telomerlerin uzunluğu, doğum esnasında mevcut olan 8000 baz çiftten yaşlılığa ulaşıldığında 1500 baz çifti değerine geriler. Sonunda telomerler kritik bir uzunluğa kadar kısaldıklarında kromozomlarda bozulma başlar ve hücre ölür. Bu telomerlerin kısalması olayının yaşlanma ile birlikte oluşan fizyolojik değişikliklerden bir kısmının önemli bir nedeni olduğu unutulmamalıdır. Telomer tahribatı bazı hastalıkların sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Özellikle oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda olur.

Hayat boyu yenilenmesi gereken kemik iliğinin ve cildin kök hücreleri gibi bazı hücrelerde veya overlerde ya da testislerdeki germ hücrelerinde *telomeraz* enzimi telomerlerin uçlarına bazlar ekler; bu sayede hücrelerin çok daha fazla nesilleri üretilebilir. Vücudun birçok hücresinde telomeraz aktivitesi aslında çok düşüktür. Ancak, birkaç nesilden sonra yeni nesil hücreler hatalı kromozomları kalıtım yoluyla alırlar ve *yaşlı* olurlar ve bölünmeleri durur. Bu telomer kısalma olayı, hücre çoğalmasının düzenlenmesinde ve gen sabitliğinin korunmasında önemlidir. Kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesi anormal olarak aktifleşir ve telomer uzunluğu sabit kalarak devamlılık gösterir. Böylece hücrelerin kontrol edilemeyen, tekrar tekrar bölünmesi ortaya çıkar (**Şekil 3-15**). Bazı bilim adamları telomerlerin kısalmasının

bizleri kanserden ve diğer proliferatif hastalıklardan koruduğunu öne sürmektedirler.

Hücre Boyutunun Düzenlenmesi. Hücrenin büyüklüğünü tümüyle çekirdek içindeki işlevsel DNA miktarı tayin etmektedir. Eğer DNA eşlenmesi gerçekleşmezse hücre belli bir büyüklüğe kadar büyür ve daha sonra bu boyutlarda kalır. Bunun aksine, kimyasal madde olarak *kolşisin* kullanıldığında RNA'da kopyalama işleminin devam etmesine rağmen mitotik iğ oluşumunun önlenip mitozun engellenmesi mümkündür. Bu olayda çekirdeğin normale göre çok fazla miktarda DNA içermektedir ve orantılı olarak hücre büyümüştür. Bu hücre büyümesinin basitçe RNA ve hücre proteinlerinin yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir.

HÜCRE FARKLILAŞMASI

Hücrenin büyümesi ve bölünmesinin özgül bir niteliği *hücre farklılaşması'dır*. Bunun anlamı, embriyoda farklı vücut yapılarının ve organlarının oluşması sırasında izlenen hücre proliferasyonunda olduğu gibi, hücrenin fiziksel ve fonksiyonel özelliklerinin değişmesidir. Aşağıda tanımlanan özellikle ilginç bir deney bu olayların açıklanmasına yardımcı olacaktır.

Kurbağa yumurta hücresinin çekirdeği çıkarılarak yerine kurbağa bağırsak mukoza hücresine ait çekirdek cerrahi olarak yerleştirildiğinde sonuç sıklıkla normal bir kurbağanın oluşmasıdır. Bu da iyi farklılaşmış bir hücre olan bağırsak mukozası hücresinin bile kurbağa vücudunun gelişmesi için gerekli olan bütün genetik bilgiyi taşıdığını göstermektedir.

Dolayısıyla, farklılaşmanın genlerin kaybolmasından değil farklı gen promoterlerinin seçici olarak baskılanması sonucunda oluştuğu açıktır. Gerçekten de, elektron mikroskopik görüntülerinden anlaşıldığı gibi, histon cisimlerinin etrafını saran bazı DNA sarmal segmentleri o kadar yoğunlaşır ki bunlar daha sonra RNA moleküllerini oluşturmak üzere ayrılıp çözülemezler. Bunun oluş şekli ile ilgili olarak ön görülen açıklama şöyledir: Hücre farklılaşmasının belli bir evresinde hücre genomu düzenleyici bir *protein* üreterek, seçilmiş bir grup geni bundan sonra sonsuza kadar baskı altında tutmaktadır. Böylece, baskılanmış olan genler bir daha asla işlev yapamazlar. Mekanizma dikkate alınmaksızın, bütün genlerin aktif durumda olduğu düşünüldüğünde olgun insan hücrelerinin üretilebileceği protein potansiyelinin 30.000 veya daha fazla olacağı hesap edilirken, gerçekte olgun insan hücrelerinin çoğunda en fazla 8000-10.000 kadar protein üretilmektedir.

Embriyolojik deneylerde embriyoda bulunan bazı hücrelerin komşu hücrelerin farklılaşmasını kontrol ettiği görülmüştür. Örneğin, embriyonun *primer organizatörü* adı verilen *primordiyal korda-mezoderm* embriyonun kalan bölümlerinin etrafında gelişeceği bir odak oluşturmaktadır. Bu primordiyal korda-mezoderm bir *mezodermal eksen* şeklinde farklılaşır ve segmentler şeklinde düzenlenen *somitler* çevre dokulardan gelen *uyarılar* sonucunda vücudun gerekli tüm organlarının yapımına neden olur.

Başka bir uyarılma olayı da göz keseciklerinin gelişimi sırasında görülür. Göz kesecikleri gelişme sırasında başa ait ektodermle temas ettikleri zaman ektodermi lens plağı şeklinde kalınlaştırıp içe doğru katlayarak gözün lens tabakasının oluşmasına neden olur. Vücudun bir bölümü diğer vücut bölümünü etkiler, bu bölüm de diğer başka bölümleri etkiler ve embriyonun büyük bir bölümü böyle uyarılmalar sonucu gelişir.

Böylece, hücre farklılaşması ile ilgili bilgilerimiz hala belirsizlik içindeyse de hücre farklılaşmasını kontrol eden birçok mekanizmanın *var olabileceğini* biliyoruz.

APOPTOZ—PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ

Vücudun 100 trilyon hücresi ileri derecede organize olmuş bir topluluğun üyeleridir. Bu organize toplulukta toplam hücre sayısı sadece hücre bölünmesinin kontrol edilmesi ile değil, fakat hücre ölüm hızının kontrol edilmesiyle de düzenlenir. Hücrelere daha fazla gereksinim olmadığında veya bu hücreler organizmayı tehdit eder özellik kazandıklarında intihar şeklindeki *programlanmış hücre ölümü* veya *apoptoz gerçekleşir*. Bu olay hücrenin küçülüp yoğunlaşmasına, hücre iskeletinin parçalanmasına ve hücre yüzeyinin bozulmasına neden olan özgül peş peşe gelen proteolitik olaylar dizisini içerir. Makrofaj gibi komşu fagositik hücreler bu bozulmuş olan hücre zarına bağlanarak hücreyi sindirirler.

Programlanmış ölümün aksine, akut hasar sonucunda hücreler hücre zarının bütünlüğünün kaybına bağlı olarak genellikle şişer ve patlar. Bu olaya *nekroz* denir. Nekrotik hücreler içeriklerini boşaltarak komşu hücrelerde infla-masyona ve hasara yol açabilirler. Ancak, apoptoz, içeriklerinin sızmasından önce hücrenin parçalanması ve fagositozu ile sonuçlanan programlanmış bir hücre ölümüdür ve komşu hücreler genellikle sağlıklı olarak kalırlar.

Proteaz ailesinin *kaspazlar* adı verilen enzimlerinin aktive olması ile apoptoz başlar. Bu enzimler inaktif *olan pro-kaspazlar* şeklinde hücrede sentez ve depo edilirler. Kaspazların aktive olma mekanizmaları karmaşıktır. Bir defa aktive olduklarında enzimler bölünerek diğer pro-kaspazları aktive ederler. Aktivasyonun şelale tipinde tetiklenmesi hücre içindeki proteinlerin hızla yıkılmasına neden olur. Böylece, hücre kendi kendini parçalar, hücreden geri kalanlar komşu fagositik hücreler tarafından hızla sindirilir.

Gelişme sürecindeki dokular yeniden düzenlenip şekillenirken çok büyük miktarda apoptoz gerçekleşir. Erişkin bir insanda bile bağırsak ve kemik iliği gibi dokularda her saat milyarlarca hücre ölmekte ve yeni oluşan hücreler bunların yerini almaktadır. Sağlıklı erişkinlerde programlanmış hücre ölümü yeni hücrelerin yapımı ile

dengelenmiştir. Aksi halde, vücut dokuları ya aşırı derecede küçülecek ya da aşırı derecede büyüyecektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanser ve oto-immün hastalıklarda olduğu gibi Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da apoptoza ait anormalliklerin anahtar rol oynadığı öne sürülmektedir. Kemoterapi için başarıyla kullanılan bazı ilaçların kanser hücrelerinde apoptozu uyardıkları gözlenmektedir.

KANSER

Kanser çoğu zaman hücrenin büyümesi ve hücre mitozunu kontrol eden hücre genlerinin *mutasyonu* veya diğer bazı *anormal aktivasyonu* sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hücre adhezyonu, büyüme ve görmeyi kontrol eden çeşitli proteinlerin şifrelenmesini sağlayan normal genler *proto-onkogenlerdir*. Eğer mutasyona uğrarlarsa ya da aşırı uyarılırlarsa proto-onkogenler anormal işlev gören ve kanser oluşturabilen *onkogenlere* dönüşebilirler. Yaklaşık 100 farklı onkogen keşfedilmiştir.

Tüm hücrelerde ayrıca özgül onkogenlerin aktivasyonlarını baskılayan *antionkogenler* bulunmaktadır. Antionkogenlerin kaybolması veya inaktive olması halinde onkogenlerin aktivitelerine izin verilmiş olur. Bunu da kanserin oluşması izler.

Vücutta mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir bölümü kansere yol açar. Bunun birçok nedeni vardır. Birincisi, mutasyona uğrayan hücrelerin çoğunun yaşama kabiliyeti normal hücrelere göre daha azdır. Bu yüzden basitçe ölürler. İkincisi, mutasyona uğrayan hücrelerin çok azı kanseröz olacak kadar yaşayabilir, çünkü mutasyon gösteren hücrelerin bile pek çoğunda hala aşırı büyümeyi önleyen normal geribildirim kontrol mekanizması bulunmaktadır. Üçüncüsü, sıklıkla kanser potansiyeli taşıyan hücreler, büyüyüp kanser oluşturmadan önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler, Bu olay şöyle gerçekleşir: Mutant hücrelerin çoğu, değişikliğe uğramış genleri nedeniyle kendi hücre gövdelerinde anormal proteinler oluştururlar. Bu anormal proteinler vücudun bağışıklık sistemini uyararak antikor yapımına veya kanserli hücreye karşı duyarlık kazanmış lenfositlerin oluşmasına neden olarak kanserli hücrenin yok edilmesini sağlar. Bu görüşü destekleyen bir gerçek de, böbrek veya kalp nakli yapılan kişilerde olduğu gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde aldıkları immünosupresif ilaçların etkisi ile kanser gelişme olasılığının beş kat artmış bulunmasıdır. Dördüncüsü ise, kanserin oluşabilmesi için genel olarak birçok farklı onkogenin aynı zamanda aktive olması gerekir. Örneğin, böyle bir gen bir hücre dizisinde hızla çoğalmayı harekete geçirip uyarırken bununla eşzamanlı olarak ihtiyaç duyulan kan damarlarını geliştirecek mutant gen olmadığından kanser oluşmayacaktır.

Değişikliğe uğramış genlerin oluşmasına neden olan nedir? İnsanda her yıl trilyonlarca yeni hücrenin oluştuğu göz önünde tutularak bu soruyu değiştirip şöyle sormak daha doğru olacaktır: Niçin vücudumuzda milyonlar ya da milyarlarca mutasyonlu kanseröz hücre gelişmiyor? Bunun yanıtı, her hücrede mitozdan önce DNA kromozom zincirlerinin eşlenmesinin inanılmaz bir titizlikle yapılması, mitoz işleminin yapılmasına izin verilmeden önce anormal DNA zincirlerinin düzeltme işleminden geçirilerek uygun olmayan bölgelerin kesilmesi ve hata düzeltme işlemleri olmasıdır. Bütün bu kalıtımsal hücre önlemlerine karşın yeni oluşan her birkaç milyon hücrede bir hücrenin çok az olasılıkla da olsa hala önemli mutant özellikler taşıması olasılığı da vardır.

Böylece, mutasyon olayının tümüyle şansa bağlı olarak görüldüğünü, buna bağlı olarak da çok sayıdaki kanser vakasının tamamen şanssızlık sonucu oluştuğunu düşünebiliriz. Bununla birlikte, insanda mutasyon oluşma olasılığı belli bazı kimyasal, fiziksel ve biyolojik faktörlere maruz kaldığında birkaç kat artmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır:

1. Bilindiği gibi X-ışınları, gama ışınları, radyoaktif maddelerden yayılan partikül radyasyonları ve hatta ultra-viyole ışığı gibi *iyonize edici radyasyon* bireyleri kansere yatkın hale getirmektedir. Bu ışınların etkisi altında doku hücrelerinde oluşan iyonlar yüksek derece reaktif olduklarından, DNA sarmalını koparak birçok mutasyonun oluşmasına sebep olurlar.
2. Belli tipteki *kimyasal maddelerin* de mutasyon yaratmaya büyük bir eğilimleri vardır. Çeşitli anilin boya türevlerinin kansere neden oldukları uzun süre önce keşfedilmiştir. Bu maddelerin üretildiği kimya fabrikalarında çalışan işçilerin korunmamaları durumunda, kansere yakalanmaya karşı özel bir yatkınlıkları vardır. Mutasyona neden olan kimyasal maddelere *karsinojenler* denir. Günümüz toplumunda en büyük sayıda kanserden ölümlere neden olan karsinojenler sigara dumanında bulunmaktadır. Kanser ölümlerinin dörtte biri bu karsinojenlere bağlı olarak görülür.
3. *Fiziksel iritanlar* da kansere neden olmaktadır. Bazı tip besin maddeleri ile sindirim sisteminin sürekli olarak aşınıp yıpranması kanser nedenidir. Dokuda oluşan harabiyet hızlı bir mitotik çoğalma ile tahrip olan hücrelerin yerine yeni hücreler oluşturur. Mitoz ne kadar hızlı olursa mutasyon oluşma şansı o kadar artar.
4. Birçok ailede kansere yakalanmaya karşı güçlü bir *kalıtsal eğilim* vardır. Bu olay belki de birçok kanser tipinde, kanserin oluşmasından önce bir değil, iki veya daha çok mutasyona ihtiyaç göstermesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Kansere özellikle yatkınlığı olan bu ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu yüzden böyle aile bireylerinde kanser büyümeye başlamadan önce çok daha az sayıda ilave mutasyonların olması kanseri başlatmak için yeterli olmaktadır.
5. Laboratuvar hayvanlarında lösemi dahil bazı kanser tiplerinin oluşmasına belli tipte virüslerin neden olduğu gösterilmiştir. Bunu iki yoldan

açıklamak mümkündür: Birincisi, DNA virüslerinin yer aldığı durumda virüse ait DNA sarmalı doğrudan kromozomlardan birine yerleşir ve kansere neden olan mutasyonu oluşturur. RNA virüsleri söz konusu olduğunda, bu virüslerin bazıları bünyelerinde DNA'nın RNA'dan kopyalanmasını sağlayan *ters transkriptaz* adlı enzimi taşırlar. Daha sonra kopyalanan DNA kendini hayvan hücresinin genomuna yerleştirerek kanser oluşmasına yol açar.

Kanser Hücresinin Yayılmacı Özelliği. Normal hücre ile kanser hücresi arasındaki başlıca farklılıklar şunlardır:

1. Kanser hücresi, hücrenin .normal büyüme sınırına uyum göstermez; bunun nedeni, bu hücrelerin tahminen normal hücrelerin büyümesi için gerekli aynı büyüme faktörlerine gereksinimlerinin olmamasıdır.
2. Normal hücrelere göre kanser hücreleri birbirlerine çok daha az tutunurlar. Bu yüzden, bu hücrelerin dokular arasında gezmeye eğilimleri vardır. Böylece, kan dolaşımına girerek bütün vücuda dağılırlar ve sayısız yeni kanser odakları oluştururlar.
3. Bazı kanserler aynı zamanda *anjiyogenik faktörler* üretirler. Bunlar kanser içinde büyüyen çok sayıda damarların oluşmasına neden olarak kanserin büyümesi için ihtiyaç duyulan besin maddelerini sağlarlar.

Kanser Hücreleri Niçin Öldürür? Bu sorunun cevabı genel olarak basittir. Besin maddeleri bakımından kanserli dokularla normal dokular arasında bir rekabet vardır. Kanser hücrelerinin sınırsız olarak çoğalmaya devam etmeleri nedeniyle sayıları günden güne katlanarak artar. Kanser hücreleri kısa bir süre sonra vücudun yaşamsal bir bölümünün kullanması için hazır bulunan besinleri veya bütün vücuda ait olan besin maddelerini kullanmak isterler. Bunun sonucunda normal dokular yavaş yavaş artan besinsizlik nedeniyle ölürler.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: Garland Science, 2014.

Ameres SL, Zamore PD: Diversifying microRNA sequence and function. Nat Rev Mol Cell Biol 14:475, 2013.

Armanios M: Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. J Clin Invest 123:996, 2013.

Bickmore WA, van Steensel B: Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. Cell 152:1270, 2013.

Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. Nature 461:193, 2009.

Castel SE, Martienssen RA: RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. Nat Rev Genet 14:100, 2013.

Clift D, Schuh M: Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. Nat Rev Mol Cell Biol 14:549, 2013.

Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ: Targeting epigenetic readers in cancer. N Engl J Med 367:647, 2012.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ: Human genetic variation and its contribution to complex traits. Nat Rev Genet 10:241, 2009.

Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. Nature 461:186, 2009.

Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer. N Engl J Med 361:1475, 2009.

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. N Engl J Med 361:1570, 2009.

Kim N, Jinks-Robertson S: Transcription as a source of genome instability. Nat Rev Genet 13:204, 2012.

Kong J, Lasko P: Translational control in cellular and developmental processes. Nat Rev Genet 13:383, 2012.

Müller-McNicoll M, Neugebauer KM: How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. Nat Rev Genet 14:275, 2013.

Papamichos-Chronakis M, Peterson CL: Chromatin and the genome integrity network. Nat Rev Genet 14:62, 2013.

Sayed D, Abdellatif M: MicroRNAs in development and disease. Physiol Rev 91:827, 2011.

Smith ZD, Meissner A: DNA methylation: roles in mammalian development. Nat Rev Genet 14:204, 2013.

Zhu H, Belcher M, van der Harst P: Healthy aging and disease: role for telomere biology? Clin Sci (Lond) 120:427, 2011.





ÜNİTE

Zar Fizyolojisi, Sinir ve Kas



Hücre Zarlarından Maddelerin Taşınması

Şekil 4-1 *hücreiçi ve hücredışı sıvıdaki* önemli elektrolitlerin ve diğer önemli maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir. Hücredışı sıvının büyük miktarda *sodyum,* fakat sadece küçük miktarda *potasyum* içerdiğine dikkat ediniz. Bunun tam zıttı da hücreiçi sıvı için doğrudur. Aynı zamanda hücredışı sıvı büyük miktarda *klorür iyonu* içerirken, hücreiçi sıvı çok küçük miktarda klorür iyonu içerir. Fakat hücreiçi sıvıda *fosfatlar ve proteinlerin* konsantrasyonu hücredışı sıvıya göre dikkat çekici şekilde yüksektir. Bu farklılıklar hücrenin yaşamı için çok önemlidir. Bu bölümün amacı hücre zarındaki taşıma mekanizmalarından kaynaklanan bu farkın nasıl gerçekleştiğini açıklamaktır.

HÜCRE ZARINDAKİ ÇİFT KANATLI LİPİT TABAKADA HÜCRE ZARI TAŞIYICI PROTEİNLERİ BULUNUR

Vücuttaki her hücrenin dış yüzeyini örten zarın yapısı Bölüm 2'de tartışıldı ve **Şekil 2-3** ve **4-2**'de gösterildi. Bu zar hemen hemen tümü ile çift katmanlı bir *lipit tabakasıdır*. Fakat bu tabakada çoğunluğu zarın tüm katmanlarını geçerek delecek şekilde bulunan çok sayıda protein molekülleri bulunur.

Çift katmanlı lipit tabakası hücredışı ve hücreiçi sıvı ile karışmaz. Bundan dolayı çift katlı lipit tabakası hücredışı ve hücreiçi sıvı kompartmanları arasında su molekülleri ve suda eriyen maddelerin hareketine karşı bir engel oluşturur. Bununla birlikte **Şekil 4-2**'nin en solunda okla gösterildiği gibi birkaç madde yapıları gereği difüzyonla doğrudan bu lipit tabakaya girebilir.

Zardaki protein molekülleri maddeleri taşıyabilmek için tamamen farklı özelliklere sahiptirler. Molekül yapıları ile çift katlı lipit tabakanın sürekliliğini bozarlar ve bu yüzden hücre zarında alternatif bir yol oluştururlar. Bundan dolayı bu zarı delen proteinlerin çoğu *taşıyıcı protein* olarak işlev görebilir. Farklı proteinler farklı işlev görürler. Bazıları molekül boyunca uzanan su kanalıdırlar ve bu kanallar belli iyon veya moleküllerin yanı sıra suyun serbest hareketine izin verir. Bunlara *kanal proteinleri* denir. *Taşıyıcı protein* olarak adlandırılan diğer proteinler, taşınacak moleküller ve iyonlara bağlanırlar, protein moleküllerinde olan şekil değişiklikleri ile maddeler proteinin ortasındaki boşluktan zarın diğer tarafına iletilir. Gerek kanal proteinleri ve gerekse taşıyıcı proteinler genellikle zardan geçmesine izin verdikleri molekül veya iyonların tiplerine büyük ölçüde seçici geçirgendir.

"Difüzyon"a Karşı "Aktif Taşıma" Hücre zarında taşıma, ya çift katlı lipit tabakadan direkt yolla, ya da proteinler yolu ile olan iki temel olaydan biriyle gerçekleşir: *difüzyon veya aktif taşıma.*

Bu temel mekanizmaların çok farklı şekilleri olmasına karşın difüzyon madde moleküllerinin ya zardaki moleküller arası boşluklardan ya da taşıyıcı bir proteine bağlanarak rastgele molekül hareketiyle geçişi demektir. Difüzyonu sağlayan enerji, maddelerin normal kinetik hareketinin enerjisidir.

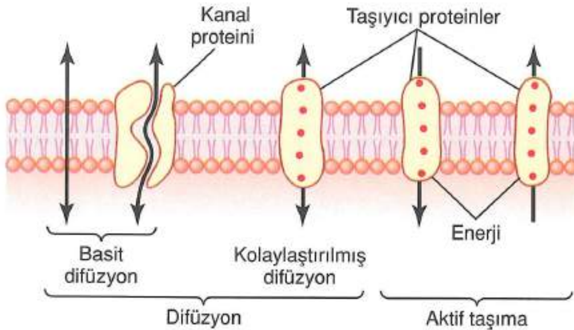
Tersine aktif taşıma iyon ve veya diğer maddelerin taşıyıcı bir proteinle birleşerek zarı geçmesidir. Ancak bu işlem bir enerji farkı yönüne zıt yönde gerçekleşir. Örneğin düşük konsantrasyon ortamından yüksek konsantrasyon ortamına doğru taşımada, hareket için kinetik enerjinin yanı sıra ek bir enerji kaynağına da gereksinim duyulur. Şimdi bu iki işlemin temel fiziğini ve fiziksel kimyasını daha ayrıntılı açıklayalım.

DİFÜZYON

Vücut sıvılarındaki tüm molekül ve iyonlar su ve suda çözünmüş maddeler de dahil sürekli hareket halindedir. Her parçacık kendine özgü bir yol çizerek hareket eder. Bu parçacıkların hareketine fizikçiler "ısı" adını verirler daha yüksek sıcaklıkta daha büyük hareket ve hareket mutlak sıfır sıcaklığı hariç hiçbir koşul altında durmaz. Hareket halinde olan A molekülü duran B molekülüne yaklaştığı zaman A molekülünün elektrostatik ve diğer kuvvetleri B molekülüne çarptığında itici A molekülündeki hareket enerjisinin bir kısmını B molekülüne aktarır. Sonuç olarak B molekülü hareket için kinetik enerji kazanırken buna karşılık A molekülü kinetik enerjisinin bir kısmını kaybederek A molekülü yavaşlar ve hareket enerjisi azalır. **Şekil 4-3**'de gösterildiği gibi eriyikteki bir tek molekül diğer moleküller arasında önce bir yönde sonra diğer yönde daha sonra başka bir yönde sıçrar ve böylece

	HÜCREDIŞI SIVI	HÜCREİÇİ SIVI
Na^+	142 mEq/L	10 mEq/L
K^+	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca^{++}	2,4 mEq/L	0,0001 mEq/L
Mg^{++}	1,2 mEq/L	58 mEq/L
Cl^-	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO_3^-	28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfatlar	4 mEq/L	75 mEq/L
$SO_4^=$	1 mEq/L	2 mEq/L
Glikoz	90 mg/dl	0 ila 20 mg/dl
Amino asitler	30 mg/dl	200 mg/dl ?
Kolesterol, Fosfolipidler, Nötral yağ	0,5 g/dl	2 ila 95 g/dl
PO_2	35 mm Hg	20 mm Hg ?
PCO_2	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH	7,4	7,0
Proteinler	2 g/dl (5 mEq/L)	16 g/dl (40 mEq/L)

Şekil 4-1. Hücredışı ve hücreiçi sıvıların kimyasal bileşimi. Soru işareti ile gösterilenlerin hücreiçindeki değerleri tam olarak bilinmiyor. Kırmızı çizgi hücre zarını göstermektedir.



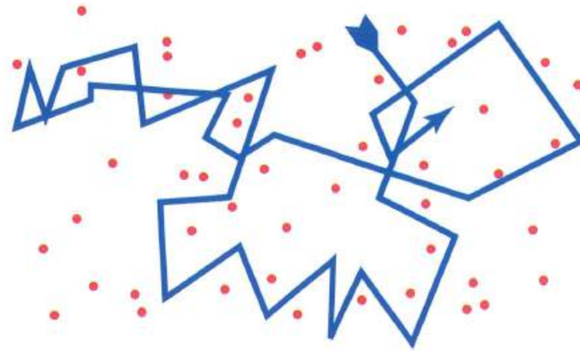
Şekil 4-2. Hücre zarından taşınma yolları ve taşınmanın temel mekanizmaları.

saniyede binlerce rastlantısal sıçramalar yapar. Moleküllerin sıvılar veya gazlardan diğerine bu sürekli hareketine *difüzyon* denir.

İyonlar bütün bir molekül gibi difüzyona uğrarlar hatta süspansiyon halinde kolloid *partiküller* de benzer şekilde difüzyon yaparlar, fakat kolloid partiküller büyüklüklerinden dolayı molekül halindeki maddelere göre oldukça yavaş difüzyona uğrar.

HÜCRE ZARINDAN DİFÜZYON

Hücre zarından difüzyon; *basit ve kolaylaştırılmış difüzyon* diye iki alt gruba ayrılır. Basit difüzyon, moleküllerin veya iyonların, zardaki deliklerden veya zardaki moleküller arası boşluklardan, taşıyıcı proteine bağlanmaksızın kinetik hareketlerle zarı geçmesidir. Difüzyon hızı mevcut madde miktarı, kinetik hareketin hızı ve zarda iyon ve moleküllerin hareket edebilecekleri aralıkların sayısı ve büyüklüğü tarafından belirlenir.



Şekil 4-3. Bir saniyenin binde biri süresince bir sıvı molekülün difüzyonu.

Kolaylaştırılmış difüzyon taşıyıcı bir proteinle etkileşimi gerektirir. Taşıyıcı protein, moleküllere veya iyonlara kimyasal olarak bağlanarak zarı geçmelerine yardım eder ve bu şekilde zardan geçmelerini sağlar.

Şekil 4-2'nin sol tarafında görüldüğü gibi basit difüzyon hücre zarında iki yol izleyerek gerçekleşir: (1) difüze olacak madde, lipitte eriyorsa lipit tabakasındaki çok küçük aralıklar boyunca geçer, (2) hücre zarını tüm katmanlarını delerek geçen büyük taşıyıcı proteinlerin içindeki su kanalları ile olur.

Çift Katlı Lipit Tabakadan Lipitte Eriyen Maddelerin Difüzyonu. Bir maddenin çift katlı lipit tabakadaki hareket hızını belirleyen en önemli faktörlerden birisi o maddenin *lipitteki eriyebilirliğidir*. Örneğin oksijen, karbondioksit, azot ve alkollerin lipitteki çözünürlükleri yüksektir. Böylece bütün bu maddeler çift katlı lipit tabakada doğrudan çözünürler ve sudaki eriyiklerinde olduğu gibi difüzyona uğrarlar. Bu maddelerin her birinin zardan difüzyon hızı onun lipitte eriyebilirliği ile doğrudan orantılıdır. Özellikle büyük miktarda oksijen bu yolla taşınabilir; bu nedenle, hücre zarı yokmuş gibi oksijen hücrenin içine iletilir.

Protein Kanalları ile Suyun ve Lipitte Erimeyen Maddelerin Difüzyonu. Su, zar lipitlerinde hemen hiç erimediği halde, zardan özellikle protein kanalları aracılığı ile rahatlıkla geçer. Vücudun hücre zarlarının çoğunda bulunan *akuaporin*ler adı verilen protein "porları", zardan suyun hızlı geçişine seçici olarak izin verirler. Akuaporinler ileri derecede özelleşmişlerdir ve memelilerin çeşitli hücrelerinde en az 13 farklı tipte akuaporin vardır.

Çoğu hücre zarından su moleküllerinin difüzyonunun hızı şaşırtıcıdır. Örneğin, alyuvar zarında her yönde saniyede difüze olan suyun toplam miktarı alyuvar hacminin yaklaşık 100 katıdır.

Lipitte erimeyen diğer moleküller eğer yeteri kadar küçükseler ve suda eriyebiliyorlarsa, su molekülleri gibi protein por kanallarından geçebilirler. Bununla beraber, moleküllerin büyüklüğü arttıkça geçişleri hızla azalır. Örneğin üre moleküllerinin çapı, su moleküllerine göre sadece %20 daha büyüktür, buna karşılık ürenin hücre zarından hücre zarı porlarından geçişi suya göre yaklaşık 1000 kat daha azdır. Yine de su geçişinin şaşırtıcı hızı hatırlanırsa, üre geçişinin bu miktarı bile dakikalar içinde hücre zarından ürenin hızlı geçmesini sağlar.

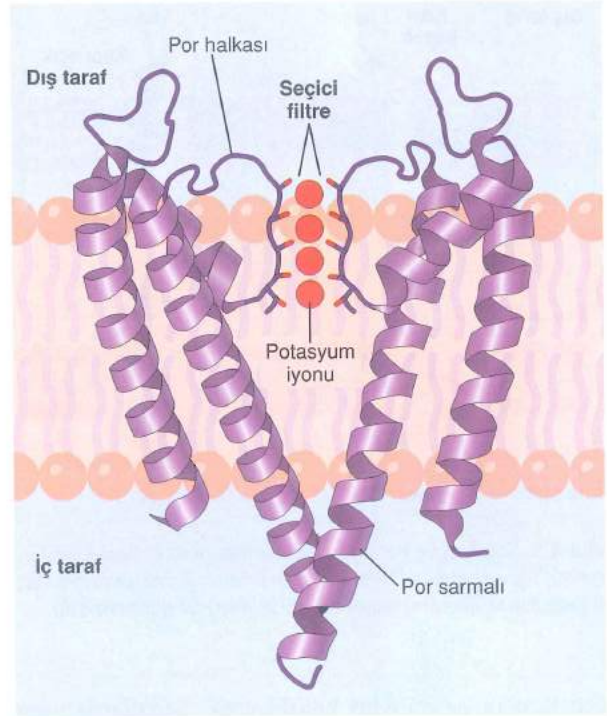
PROTEİN PORLARI VE KANALLARINDAN DİFÜZYON—SEÇİCİ GEÇİRGENLİK VE KANALLARIN "KAPILARI"

Protein porlarının ve kanallarının bilgisayarla yapılmış üç boyutlu yeniden yapılandırılması hücredışı sıvıdan hücreiçi sıvıya uzanan tüp şeklindeki kanalların varlığını göstermektedir. Bundan dolayı maddeler basit difüzyon ile zarın bir tarafından diğer tarafına uzanan bu porlar ve kanallar boyunca doğrudan difüze olabilirler.

Porlar integral hücre zarı proteinlerinden oluşmuştur ve zarda açık tüpler oluşturan bu porlar daima açıktır. Bununla birlikte, porların çapları ve onların elektriksel yükleri onlara seçicilik sağlar; bu da sadece bazı moleküllerin porlardan geçmesine izin verir. Örneğin *akuaporinler* veya *su kanalları* hücre zarından suyun hızla geçmesine izin verir diğerlerini geçirmez. Akuaporinlerin en az 13 farklı tipi insanların değişik hücrelerinde bulunmuştur. Akuaporinlerin su moleküllerinin zardan tek sıra halinde geçmesine izin verecek kadar dar porlardır. Porlar herhangi bir hidrate iyonun geçmesine izin vermeyecek kadar çok dardır. Bölüm 30 ve 76'da tartışıldığı gibi hücre zarındaki bazı akuaporinlerin (örneğin akuaporin-2) yoğunluğu statik değildir ve farklı fizyolojik koşullarda değişir.

Protein kanalları iki önemli özellikle ayırt edilirler: 1. Genellikle belirli maddelere karşı *seçici geçirgendirler* ve 2. Kanalların çoğu elektriksel sinyaller (*voltaj kapılı kanallar*) veya kanal proteinlerine bağlanan (*ligand kapılı kanallar*) kimyasallarla düzenlenen *kapılar* tarafından açılır veya kapanırlar.

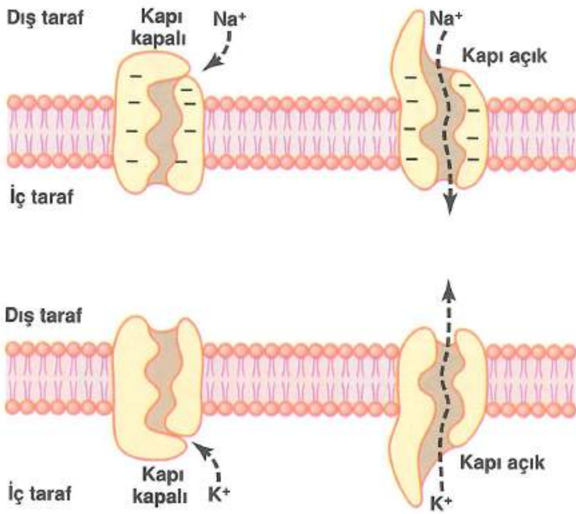
Protein Kanallarının Seçici Geçirgenliği. Protein kanalların çoğu bir veya daha fazla sayıdaki özgül iyonların veya moleküllerin taşınması için oldukça yüksek düzeyde seçicidir. Bu seçicilik, kanalın çapı, şekli ve elektriksel yüklerinin yapısı ve kanalın iç yüzeyi boyunca bulunan kimyasal bağlarının doğası gibi kanal yapısının özelliklerinin sonucudur.



Şekil 4-4. Bir potasyum kanalının yapısı. Kanalın zarı kateden iki sarmallarının her biri dört alt birimden oluşmaktadır (sadece iki tanesi görülmektedir). Dar seçici filtre, por halkaları ve seçici filtrenin duvarlarını döşeyen karbonil oksijenden oluşur, böylece dehidrate potasyum iyonlarını geçici olarak bağlayan bölgeler oluşturur. Potasyum iyonları ile karbonil oksijenlerin etkileşimi potasyum iyonuna bağlı su moleküllerinin bırakılmasına ve böylece dehidrate potasyum iyonlarının geçmesine neden olur.

Potasyum kanalları, sodyum iyonlarının geçiş hızlarına göre 1000 kat daha büyük bir hızla potasyum iyonlarının zardan geçmesine izin verirler. Bununla birlikte bu yüksek seçicilik, sodyum iyonlarına göre potasyum iyonlarının molekül çapının hafifçe daha büyük olması ile tümüyle izah edilemez. Bu dikkat çekici iyon seçiciliğinin mekanizması nedir? Bu soru kısmen *bakterilerin potasyum kanallarının* yapısının x-ışını kristallografı ile belirlenmesi ile yanıtlandı. Potasyum kanalları merkezi bir por etrafında dört özdeş protein alt ünitesinden oluşan *tetramerik bir yapıya* sahiptirler **(Şekil 4-4)**. Kanal porunun tepesinde dar bir *seçici filtre* şeklinde olan *por halkaları* mevcuttur. *Karbonil oksijenler* seçici filtre yüzeyini kaplarlar. Hidrate potasyum iyonları seçici filtreye girdikleri zaman karbonil oksijenler ile etkileşime girer ve bağlı bulunan su moleküllerinin çoğunu bırakarak kanaldan dehidrate potasyum iyonlarının geçmesine izin verir. Ancak, karbonil oksijenler daha küçük olan sodyum iyonları ile yakın temas kurmayacak kadar birbirinden ayrı oldukları için, sodyum iyonlarının bu nedenle pordan geçmeleri seçici filtre aracılığıyla etkin bir şekilde engellenir.

Çeşitli iyon kanallarının farklı seçici filtrelerinin, bu kanalların katyonlara veya anyonlara veya bazı iyonlara (örneğin, sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kalsiyum



Şekil 4-5. Sodyum ve potasyum iyonlarının protein kanallarından taşınması. Ayrıca, "kapıları" açıp kapayan protein moleküllerindeki biçimsel değişiklikler (konformasyonal değişiklikler) de gösterilmiştir.

(Ca^{++})) olan seçiciliğini belirleyerek, kanallardan geçişi sağladığına inanılmaktadır.

Protein kanallarının en önemlilerinden birisi 0,3-0,5 nanometre çapında olan *sodyum kanallarıdır;* fakat daha önemlisi **Şekil 4-5**'ün üst kısmında eksi işareti ile gösterildiği gibi, bu kanalların iç yüzlerinin *çok kuvvetli negatif yüklü* amino asitlerle döşenmesidir. Bu kuvvetli negatif yükler, gerçekte sodyum iyonlarını onları hidrate eden su moleküllerinden çekip uzaklaştırarak bu kanalların içerisine küçük *dehidrate* sodyum iyonlarını çekebilirler. Sodyum iyonları bir kez kanal içine girdikten sonra bilinen difüzyon yasalarına uygun herhangi bir yönde difüze olurlar. Yani sodyum kanalı sodyum iyonlarının geçişi için özgül olarak seçicidir.

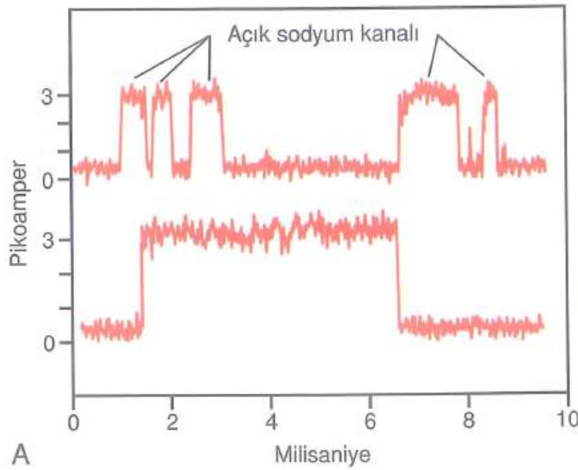
Protein Kanalların Kapıları. Protein kanallarının kapıları, kanalların iyon geçirgenliğinin kontrolünü sağlar. Bu mekanizma, sodyum ve potasyum iyonlarının seçici kapıları için **Şekil 4-5**'in gerek alt ve gerekse üst kısmında gösterilmiştir. Bu mekanizma, kapıların bazılarının taşıyıcı protein molekülünün kapıya benzer uzantıları olduğuna ve taşıyıcı protein molekülünün kendi şeklinde biçimsel (konformasyonel) bir değişiklik yaparak kanalları kapatabildiklerine veya açıklıktan uzaklaşarak kanalları açabildiklerine inanılmaktadır.

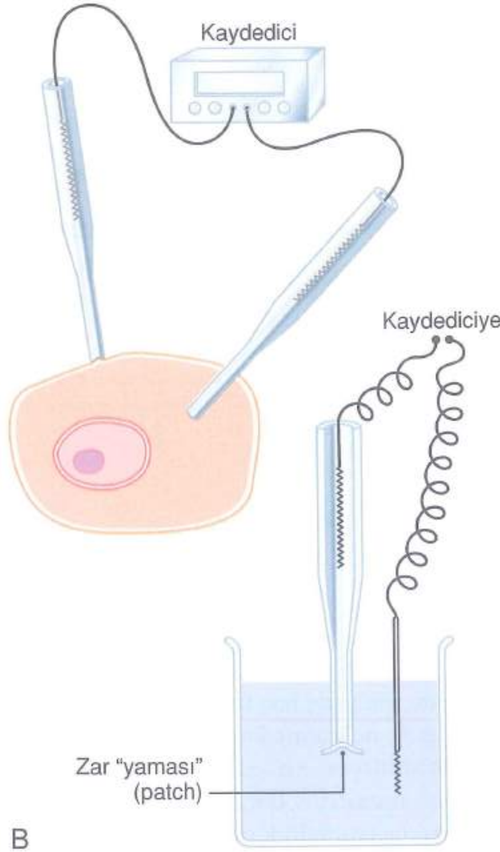
Kapıların açılması ve kapanması iki temel yolla kontrol edilir:

1. *Voltaj kapısı.* Bu durumda kapının veya kapının kimyasal bağlarının molekül yapısının konformasyonu hücre zarındaki elektriksel potansiyele yanıt verir. Örneğin, **Şekil 4-5**'in üst kısmında görüldüğü gibi hücre zarının iç tarafında kuvvetli negatif yük olduğu zaman bu olasılıkla dışardaki sodyum kapılarının sıkıca kapalı kalmasını sağlar; tersine zarın iç tarafındaki negatif yükün kaybolması bu kapıların aniden açılmasına ve çok büyük miktarda sodyum iyonunun sodyum porlarından içeriye akmasına izin verir. Bu süreç, sinirlerde sinyallerin doğuşundan sorumlu olan aksiyon potansiyelinin meydana gelmesinin temel mekanizmasıdır. **Şekil 4-5**'in alt kısmındaki potasyum kapıları potasyum kanallarının hücreiçindeki ucundadır ve hücre zarının iç tarafı pozitif yüklü hale geldiği zaman açılır. Bölüm 5'de çok daha ayrıntılı tartışıldığı gibi, bu kapıların açılması aksiyon potansiyelinin sonlanmasından kısmen sorumludur.
2. *Kimyasal (ligand) kapı.* Bazı protein kanalı kapıları, bir kimyasal maddenin (bir ligand) proteine bağlanmasıyla açılır. Bu bağlanma protein molekülünde kapıyı açan veya kapatan bir konformasyonel değişikliğe veya kimyasal bağlanmada bir değişikliğe sebep olur. Kimyasal kapıların en önemli örneklerinden birisi asetilkolinin *asetilkolin kanalına olan etkisidir.* Asetilkolin kanalın kapısını açar, böylece negatif yüklü olan 0,65 nanometre çapında bir por açılmış olur, bu çaptan daha küçük olan tüm yüksüz moleküllerin veya pozitif iyonların rahatlıkla kanaldan geçmesine izin verir. Bu kapı, sinyalin bir sinir hücresinden bir diğer sinir hücresine (Bölüm 46'de görüldüğü gibi) ve kas kasılması için sinir hücresinden kas hücrelerine (Bölüm 7'de görüldüğü gibi) sinyallerin iletilmesinde son derece önemlidir.

Kanal Kapılarının Açık-Durumu ile Kapalı-Durumunun Karşılaştırılması. **Şekil 4-6*A*** çoğu voltaj kapılı kanalların özellikle ilginç bir niteliğini göstermektedir. Bu şekil zarda yaklaşık 25 milivoltluk potansiyel farkı olduğu zaman bir tek sodyum kanalından geçen elektriksel akımı göstermektedir. Kanalın akımı "ya hep ya hiç" kuralına göre ilettiğine dikkat ediniz. Bu demektir ki kanalın kapısı aniden açılır ve sonra birden kapanır. Her açık durum milisaniyenin kesirlerinden birkaç milisaniyeye kadar sürebilir. Bu, protein moleküler kapıların açılıp kapanmaları sırasındaki değişikliklerin ne kadar hızla yapılabildiklerini göstermektedir. Bir voltaj potansiyelinde, kanal bütün zaman boyunca kapalı kalabilir veya hemen hemen çoğu zaman kapalıdır; buna karşılık bir diğer voltaj düzeyinde kanal ya tamamen açık olabilir veya çoğu zaman açıktır. Şekilde gösterildiği gibi ikisinin arasındaki voltajlarda kapılar aralıklı olarak açılma ve kapanma eğiliminde olduğu için, minimum ve maksimum arasındaki herhangi bir değerde ortalama akıma yol açar.

Tek kanaldan İyon Akımını Kaydetmek için Yama-Kıskaç (Patch-Clamp) Yöntemi. Tek bir protein kanalından geçen iyon akımını ölçmek için kullanılan "patch-clamp" yöntemi **Şekil 4-6*B***'de gösterilmiştir. Sadece 1 veya 2 mikrometre çapında ucu olan bir mikropipet hücre zarının dış yüzeyine yerleştirilir. Sonra pipet içindeki hava hafifçe emilerek zar pipetin içine çekilir. Böylece pipetin

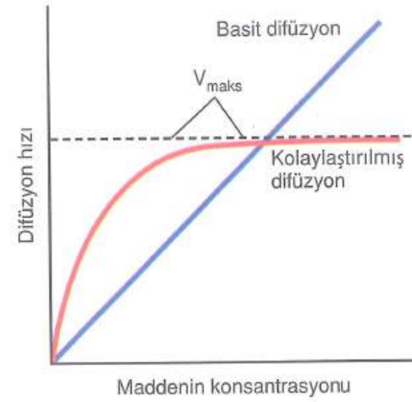




Şekil 4-6. A, Tek bir voltaj kapılı sodyum kanalından yapılan elektrik akımının kaydı, kanalın açılmasında hep-hiç yasasının geçerli olduğunu gösteriyor. **B,** Tek bir protein kanalından akımın geçişini kaydetmek için kullanılan "patch-clamp" yöntemi. Solda yukarıda kayıt, bir hücrenin yamasından yapılmıştır. Sağda aşağıda, kayıt, hücreden koparılan bir zar yamasından yapılmıştır.

hücre zarına dokunan bölümlerinde bir tıkacın olması sağlanır. Sonuçta elektriksel akımın akışını kayıt edilebilen pipetin uçunda çok küçük bir zar "yama"sı elde edilmiş olur.

Alternatif olarak, **Şekil 4-6B**'nin sağ alt tarafında gösterildiği gibi, pipetin ucundaki küçük hücre zarı yaması hücreden koparılıp uzaklaştırılabilir. Kopan zarla kaplı pipet daha sonra açıktaki bir eriyiğin içine sokulur ve bu yolla hem pipetin içindeki hem de eriyikteki iyon konsantrasyonlarının istenildiği gibi değiştirilmesine izin verilir. Aynı zamanda zarın iki tarafı arasında istenen voltaj farkını da sağlayabilir-yani, verilen bir voltajda "kıskaç"layarak (clamp) sabitlenmeyi sağlar.



Şekil 4-7. Zardan basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon ile olan difüzyonun hızı üzerine maddenin konsantrasyonunun etkisi. Şekil, kolaylaştırılmış difüzyonun V_{maks} denilen maksimum hıza ulaştığını göstermektedir.

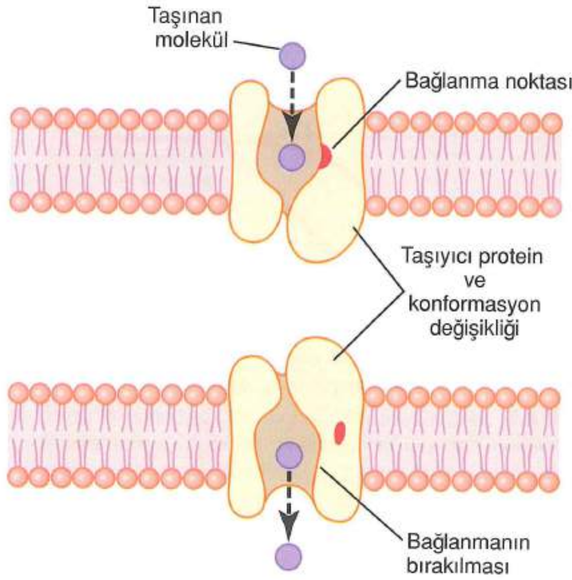
Çalışılan zar parçasının içinde yalnız bir tek kanal proteini bulunacak kadar küçük yamalar elde etmek olasıdır. Zarın iki tarafı arasındaki voltajı ya da farklı iyonların konsantrasyonlarını değiştirerek bu tek kanalın taşıyıcı özelliklerini ve kanalın kapısının özelliklerini belirlemek de olasıdır.

KOLAYLAŞTIRILMIŞ DİFÜZYONDA ZAR TAŞIYICI PROTEİNLERİ GEREKLİDİR

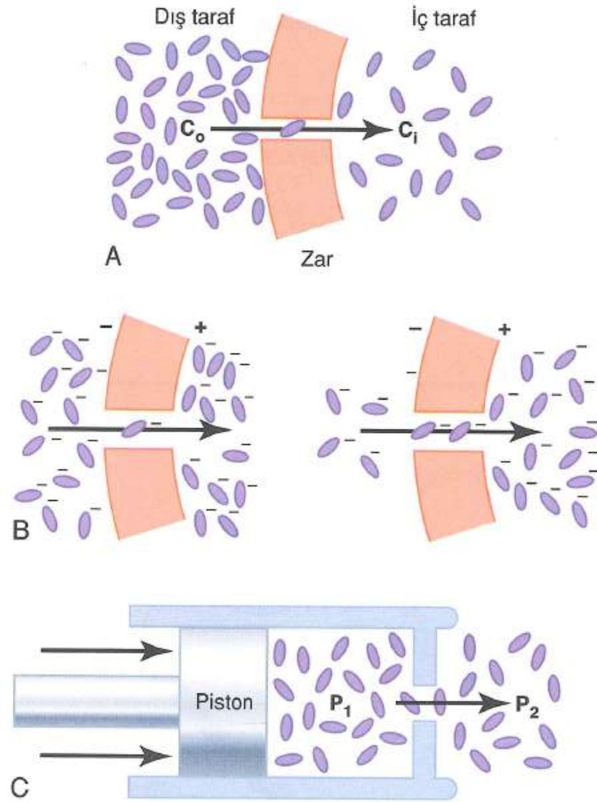
Kolaylaştırılmış difüzyon aynı zamanda *taşıyıcı-aracılı* difüzyon olarak da adlandırılır. Çünkü bir maddenin bu şekilde taşınması genellikle özgül taşıyıcı bir proteinin yardımı ile olan taşınmasıdır. Şöyle ki taşıyıcı, maddenin diğer tarafa difüzyonunu *kolaylaştırır*.

Kolaylaştırılmış difüzyon, basit difüzyondan şu önemli açıdan farklıdır: Açık bir kanaldan difüzyon hızı, difüze olan maddenin konsantrasyonu ile orantılı artarken kolaylaştırılmış difüzyonda difüzyon hızı, maddenin konsantrasyonu artarken V_{maks} olarak adlandırılan bir maksimum değere ulaşır. Basit ve kolaylaştırılmış difüzyon arasındaki bu fark **Şekil 4-7**'de gösterilmiştir. Bu şekilde görüldüğü gibi maddenin konsantrasyonu arttıkça basit difüzyon hızı, orantılı olarak artmaya devam eder, ancak kolaylaştırılmış difüzyonda difizyon hızı V_{maks} düzeyinden daha fazla artmaz.

Kolaylaştırılmış difüzyon hızını sınırlayan nedir? Olası cevap **Şekil 4-8**'de şematize edilen mekanizmadır. Bu şekil, özgül bir molekülü bir taraftan diğer tarafa taşımak için yeterli büyüklükte poru olan taşıyıcı proteini göstermektedir. Şekilde aynı zamanda taşıyıcı proteinin iç tarafında bağlayıcı "reseptörü" göstermektedir. Taşınacak molekül pora girer ve bağlanır. Sonra saniyenin kesirleri içinde taşıyıcı proteinde şekilsel veya kimyasal değişiklikler olur, böylece bu anda por zarın diğer tarafına doğru



Şekil 4-8. Kolaylaştırılmış difüzyon için önerilen mekanizma.



Şekil 4-9. Hücre zarından moleküllerin ve iyonların difüzyonuna **(A)** konsantrasyon farkının, **(B)** negatif iyonları etkileyen elektriksel potansiyel farkının ve **(C)** basınç farkının etkisi.

açılır. Reseptörün bağlanma kuvveti zayıf olduğundan dolayı, bağlanmış olan molekülün termal hareketleri molekülün ayrılmasına ve zarın karşı tarafına serbestlenmesine sebep olur. Bu mekanizma ile moleküllerin taşınma hızı asla taşıyıcı protein molekülünün iki konumu arasında yaptığı ileri ve geri değişikliğin hızından fazla olamaz. Bu mekanizmada akılda tutulması gereken önemli nokta taşınan maddenin zardan her iki yöne doğru hareketine-yani "difüzyonu"na izin vermesidir.

Glikoz ve amino asitlerin çoğu kolaylaştırılmış difüzyonla hücre zarından geçen çok sayıdaki maddeler arasındadır. Çeşit dokularda glikoz moleküllerini taşıyan ve en az 14 üyesi bulunan bir zar proteinleri ailesi (GLUT adı verilen) keşfedilmiştir. Bu GLUT'lardan bazısı galaktoz ve fruktozun dahil olduğu ve glikoza benzer yapıda olan diğer monosakkaritleri taşırlar. Bunlardan biri olan glikoz taşıyıcı 4 (GLUT4) insülin tarafından aktive edilebilir ve insüline duyarlı dokularda glikozun kolaylaştırılmış difüzyonla taşınmasının hızını 10 ila 20 kat kadar artırabilir. Bölüm 79'da tartışılacağı gibi, vücutta glikoz kullanımının insülin ile kontrolünün temel mekanizması budur.

NET DİFÜZYON HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Şimdiye kadar birçok maddenin hücre zarından difüze olabileceği açıkça ortaya konmuştur. Bu nedenle çoğu kez önemli olan, bir maddenin istenen yöndeki *net* difüzyon hızıdır. Bu net hız çeşitli faktörler tarafından belirlenir.

Net Difüzyon Hızı Zarın İki Tarafındaki Konsantrasyon Farkı İle Orantılıdır. **Şekil 4-9A**'da hücre zarının *dış tarafında* yüksek konsantrasyonda ve *iç tarafında* düşük konsantrasyonda olan bir madde gösterilmektedir. *İç tarafa* difüze olacak maddenin difüzyon hızı *dış taraftaki* moleküllerin konsantrasyonu ile orantılıdır. Çünkü bu konsantrasyon saniyede kaç tane molekülün zarın dış tarafına çarptığı ile belirlenir. Diğer taraftan *dışa* difüze olan moleküllerin difüzyon hızı zarın *iç tarafındaki* konsantrasyonları ile orantılıdır. Bundan dolayı hücre içine net difüzyon hızı dış taraftaki konsantrasyon *eksi* iç taraftaki konsantrasyon ile orantılıdır veya:

$$\text{Net difüzyon} \propto (C_o - C_i)$$

Burada C_o dış taraftaki konsantrasyon, C_i iç taraftaki konsantrasyondur.

İyonların Difüzyonu Üzerine Zarın Elektriksel Potansiyelinin Etkisi—"Nernst Potansiyeli". **Şekil 4-9B**'de gösterildiği gibi zarın üzerine bir elektriksel potansiyel uygulanırsa, iyonlar hareket etmelerine neden olacak bir konsantrasyon farkı olmadığı halde, elektriksel yüklerinden dolayı zardan geçerler. Böylece **Şekil 4-9B**'nin sol tarafında *negatif* iyonların konsantrasyonları, zarın her iki tarafında eşitken, zarın sağ tarafına pozitif

yük, sol tarafına negatif yük uygulandığında zarda bir elektriksel fark yaratılır. Pozitif yükler negatif yükleri çeker, halbuki negatif yükler bunları iterler. Bundan dolayı net geçiş soldan sağa olur. Bir süre sonra çok miktarda negatif iyon sağa hareket eder. **Şekil 4-9*B***'nin sağ tarafında gösterilen koşulların oluşmasına neden olur ve elektriksel potansiyel farkına zıt istikamette iyonların konsantrasyon farkı oluşur. Bu durumda konsantrasyon farkı iyonu sol tarafa geçmeye zorlarken, elektriksel fark sağ tarafa itmeye meyleder. Konsantrasyon farkı yeteri kadar büyük olursa bu iki etki bir diğerini dengeler. Normal vücut ısısında (37°C), sodyum (Na^+) iyonu gibi *tek değerlikli* iyonların belli bir konsantrasyon farkını dengeleyecek olan elektriksel fark, *Nernst denklemi* olarak bilinir ve aşağıdaki formülden hesaplanabilir.

$$\text{EMF (milivolt)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

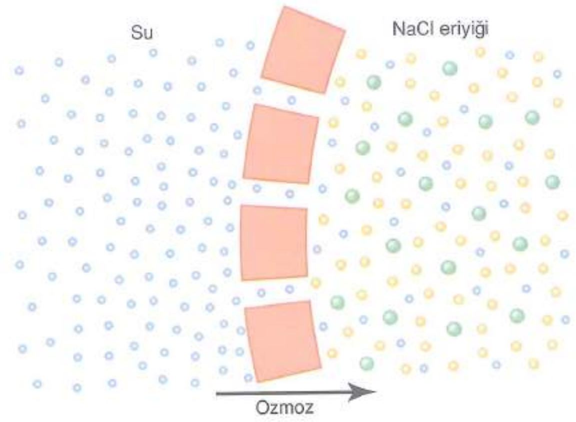
EMF, zarın 1. ve 2. tarafı arasındaki elektriksel hareketin kuvvetini (voltaj), C_1 birinci taraftaki konsantrasyonu ve C_2 ikinci taraftaki konsantrasyonu gösterir. Bu denklem sinir uyarılarının iletiminin anlaşılmasında çok önemlidir ve bununla ilgili daha fazla ayrıntı Bölüm 5'de tartışılmaktadır

Zarın İki Tarafı Arasındaki Basınç Farkının Etkisi. Bazen geçirgen bir zarın iki tarafı arasında belirli bir basınç farkı gelişir. Örneğin, bu durum vücudun tüm dokularındaki kapiller damarların zarında oluşur. Kapillerlerin iç tarafında dış tarafa göre yaklaşık 20 mm Hg daha büyük bir basınç farkı vardır.

Basınç, gerçekte belirli bir zamanda, birim yüzey alana çarpan farklı moleküllerin tüm kuvvetlerinin toplamıdır. Bundan dolayı, zarın bir tarafındaki basıncın, diğer taraftan daha yüksek olması, zarın bir tarafındaki kanallara çarpan tüm moleküllerin kuvvetlerinin toplamının diğer tarafa göre daha yüksek olduğu anlamına gelir. Çoğu zaman, bu durum zarın bir tarafına diğer tarafa göre saniyede daha çok sayıda molekülün çarpması nedeniyle olur. Sonuç olarak basıncın yüksek olduğu taraftan düşük olan tarafa moleküllerin net hareketine neden olacak yüksek miktarda enerji mevcuttur. Bu etki **Şekil 4-9*C***'de gösterilmiştir. Burada porun bir tarafında bir piston ile oluşturulan yüksek basınç gösteriliyor; böylece daha çok sayıda molekül pora çarpar ve diğer tarafa difüze olur.

SEÇİCİ GEÇİRGEN ZARLARDA OZMOZ-SUYUN "NET DİFÜZYON"U

Hücre zarından en fazla miktarda difüze olan madde sudur. Yeteri kadar su alyuvar hücre zarından her iki yönde düzenli olarak difüze olur. Öyle ki saniyede alyuvar zarından her iki yönde difüze olan su miktarı yaklaşık olarak *hücre hacminin 100 katına eşittir.* Yine de, normal olarak her iki yönde difüze olan suyun miktarı öyle hassas ayarlanmıştır ki suyun net difüzyonu sıfırdır. Bundan dolayı hücrenin hacmi sabit kalır. Bununla birlikte belirli bazı koşullarda tıpkı öteki maddeler için geliştiği gibi zarın iki tarafı arasında *su için de bir konsantrasyon farkı gelişir*. Bu koşullarda, zarda suyun net hareketinin yönüne bağlı olarak hücre şişer ya da büzülür. Suyun konsantrasyon farkından oluşan suyun net hareketine *ozmoz* denir.



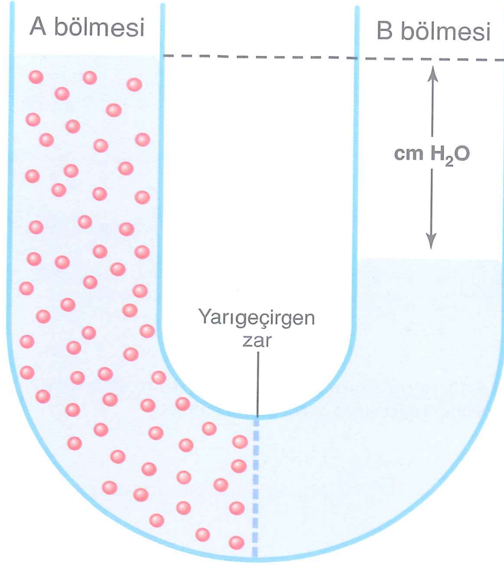
Şekil 4-10. Hücre zarının bir tarafına su, diğer tarafına sodyum klorür eriyiği konulduğu zaman hücre zarında ozmoz.

Ozmoza örnek olarak **Şekil 4-10**'da gösterilen koşulları ele alalım. Burada hücre zarının bir tarafında saf su, diğer tarafında sodyum klorür eriyiği bulunmaktadır. Su molekülleri hücre zarından kolayca geçerler, oysa sodyum ve klorür iyonlarının geçişi güçlükle olur. Bundan dolayı sodyum klorür eriyiği gerçekte zardan geçebilen su molekülleri ve zardan geçemeyen sodyum ve klorür iyonlarının bir karışımıdır ve bu nedenle, zarın suya *seçici geçirgen* olduğu fakat sodyum ve klorür iyonlarına daha az geçirgen olduğu belirtilir. Sodyum klorür iyonlarının bulunduğu tarafta, bu iyonlar su moleküllerinin yerini almış olduğu için, bu tarafta su moleküllerinin konsantrasyonu saf suya oranla azalmış olacaktır. Sonuç olarak, **Şekil 4-10**'daki örnekte görüldüğü gibi, saf suyun olduğu sol tarafta, kanallara çarpan su moleküllerinin sayısı, su konsantrasyonunun azalmış olduğu sağ tarafa göre daha fazla olacaktır. Böylece soldan sağa net su hareketi meydana gelir, yani saf sudan sodyum ve klorür eriyiğine doğru *ozmoz* görülür.

Ozmotik Basınç

Eğer **Şekil 4-10**'daki sodyum klorür eriyiğine basınç uygulanırsa bu eriyiğe doğru suyun ozmozu yavaşlatılabilir, durdurulabilir veya hatta tersine döndürülebilir. Ozmozu tamamen durdurmak için gerekli olan basınç miktarına sodyum klorür eriyiğinin *ozmotik basıncı* adı verilir.

Ozmoza karşıt basınç farkının prensibi **Şekil 4-11**'de gösterilmiştir. Bu şekilde gösterilen, bir tarafta saf su di-



Şekil 4-11. Yarıgeçirgen bir zarda ozmozun sebep olduğu ozmotik basıncın gösterilmesi.

ğer tarafında ise zardan geçemeyen herhangi bir maddenin bulunduğu sulu bir eriyik içeren iki sıvı kolonu bir seçici zarla birbirinden ayrılmıştır. Suyun B kolonundan A kolonuna ozmozu bu kolonda sıvı düzeyinin yükselmesine neden olur. İki kolonun su düzeyleri arasındaki fark, sonuçta zarın iki tarafı arasında ozmotik etkiye karşı koyacak bir basınç farkı gelişmesine neden olur. Bu noktada, zarın iki tarafı arasında gelişen basınç farkı, zardan geçemeyen parçacıkları içeren eriyiğin ozmotik basıncına eşittir.

Ozmotik Basıncın Belirlenmesinde Ozmotik Parçacıkların Sayısının (Molar Konsantrasyon) Önemi. Bir eriyikteki parçacıklar tarafından yaratılan ozmotik basınç, birim hacim sıvıdaki molekül veya iyonların kütlesel büyüklüğü ile değil, sayısı tarafından belirlenir. Bu nedenle eriyikteki her bir parçacık kütlesel büyüklüğüne bakılmaksızın zarda ortalama aynı miktarda basınç meydan getirir. Böylece küçük parçacıklara göre daha büyük kütleye sahip (m) parçacıklar daha yavaş hızla (v) hareket ederler. Küçük parçacıklar daha büyük hızda hareket ederler. Şöyle ki, aşağıdaki denkleme göre belirlenen ortalama kinetik enerjiler (k), hem büyük hem de küçük parçacıklar için aynıdır.

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

Sonuç olarak bir eriyiğin ozmotik basıncını belirleyen faktör, eriyikteki çözünmüş maddelerin sayısına bağlı olarak sıvının konsantrasyonudur. (eğer ayrışmayan bir molekül ise, molar konsantrasyonuna eşittir), çözünmüş maddelerin kütlesi değildir.

"Ozmolalite"—Ozmol. Bir eriyikteki parçacıkların sayısal konsantrasyonlarını açıklamak için gram yerine *ozmol* birimi kullanılır.

Bir ozmol, ozmotik olarak aktif olan çözünmüş maddenin bir gram molekül ağırlığıdır. Yani, 180 gram glikoz (bu glikozun molekül ağırlığıdır) glikozun iyonlara ayrılmaması nedeni ile 1 ozmol glikoza eşittir. Eğer eriyikteki bir madde 2 iyona ayrışıyorsa, çözünmüş maddenin 1 gram molekül ağırlığı 2 ozmol olur. Çünkü burada ozmotik olarak aktif parçacıkların sayısı, iyonlarına ayrılmayan çözünmüş maddelere göre iki kat fazladır. Böylece, sodyum klorürün 1 gram molekül ağırlığı (58,5 gram) 2 ozmole eşittir.

Böylece, *bir kilogram suda 1 ozmol madde erimişse* eriyiğin ozmolalitesi kilogram başına 1 ozmoldür ve her kilogramda 1/1000 ozmol erimiş bulunan ber eriyik kilogramda 1 miliozmolaliteye sahiptir. Hücredışı ve hücreiçi sıvıların normal ozmolalitesi yaklaşık olarak *suyun kilogramı* başına 300 *miliozmoldür.*

Ozmotik Basıncın Ozmolalite ile İlişkisi. Normal vücut sıcaklığında (37°C), litrede 1 ozmollük bir konsantrasyon, eriyikte *19.300 mm Hg*'lik bir ozmotik basınç yaratır. Aynı şekilde, litrede *1 miliozmollük* konsantrasyon da *19,3 mm* Hg bir ozmotik basınca eşittir. Bu değer vücut sıvılarındaki 300 miliozmollük konsantrasyonla çarpılırsa vücut sıvılarında toplam ozmotik basıncın 5790 mm Hg'ye eşit olduğu hesaplanır. Ancak, ölçülen değer ortalama 5500 mm Hg'dır. Bu farkın sebebi, vücut sıvılarındaki sodyum ve klorür gibi çoğu iyonların birbirlerine karşı yüksek ilgilerindendir. Sonuç olarak, bu iyonlar tümüyle serbest hareket edemezler ve ozmotik potansiyellerini tam olarak gösteremezler. Bu nedenle vücut sıvılarının gerçek ozmotik basıncı ortalama olarak hesaplanan değerin 0,93 katıdır.

"Ozmolarite" Terimi. *Ozmolarite* ozmolar konsantrasyonun suyun kilogramındaki ozmol yerine eriyiğin *litresindeki ozmol* olarak tanımlanmasıdır. Aslında kesin olarak konuşmak gerekirse, ozmotik basıncı belirleyen suyun kilogramındaki ozmol (ozmolalite) dür. Ancak, vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde ozmolariteyle ozmolalite arasındaki sayısal fark yüzde birden azdır. Ozmolariteyi ölçmek pratik olarak ozmolaliteden çok daha kolay olduğu için, hemen bütün fizyolojik çalışmalarda ozmolarite kullanılır.

ZARLARDAN MADDELERİN "AKTİF" TAŞINMASI

Bazen hücreiçi sıvıda yüksek konsantrasyonda olmasına gereksinim duyulan bir madde hücredışı sıvıda çok düşük konsantrasyonda bulunabilir. Örneğin, bu potasyum iyonu için doğrudur. Tersine, diğer bazı iyonları da hücredışı sıvılarda bulunan yüksek konsantrasyonlarına karşın hücre içinde çok düşük konsantrasyonlarda tutulması önem-

lidir. Bu özellikle sodyum iyonları için doğrudur. Bu iki etkiden hiçbiri basit difüzyonla oluşmaz. Çünkü sonuçta basit difüzyon zarın iki tarafındaki konsantrasyonları dengeler. Bunun yerine, bazı enerji kaynakları potasyumun hücrenin içine doğru ve sodyumun hücrenin dışına doğru aşırı hareketini sağlamak için gereklidir. Hücre zarı molekülleri ve iyonları konsantrasyon farkına zıt olarak (ya da elektriksel veya basınç farkına karşı) "yokuş yukarı" hareket ettiriyorsa, bu sürece *aktif taşınma* denir.

Sodyum, potasyum, kalsiyum, demir, hidrojen, klorür, iyot, ürat iyonları, farklı bir çok şeker ve amino asitlerin çoğunun dahil olduğu farklı maddeler en azından bazı hücre zarlarından aktif olarak taşınırlar.

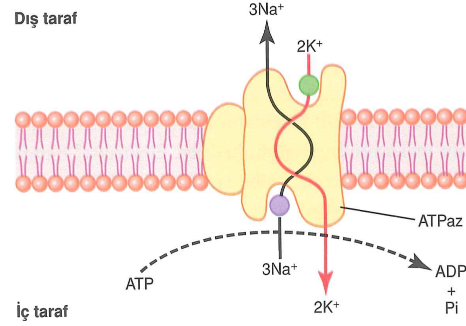
Primer Aktif Taşınma ve Sekonder Aktif Taşınma. Aktif taşınma, taşımada kullanılan enerjinin kaynağına göre, *primer* ve *sekonder aktif taşınma* olmak üzere iki tipe ayrılır. Primer aktif taşınmada enerji doğrudan adenozin trifosfat (ATP) veya diğer yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkılmasından elde edilir. Sekonder aktif taşınmada enerji, orijinal olarak primer aktif taşınmayla oluşturulan hücre zarının iki tarafı arasındaki sekonder moleküler veya iyonik maddelerin konsantrasyon farkları şeklinde depolanmış olan ikincil enerjiden türetilir. Her iki halde de taşıma, hücre zarını delerek geçen *taşıyıcı proteinlere* bağlıdır ki, bu kolaylaştırılmış difüzyon için de doğrudur. Bununla beraber, aktif taşınmada taşıyıcı proteinlerin fonksiyonları kolaylaştırılmış difüzyondaki proteinlerin fonksiyonlarından farklıdır. Çünkü aktif taşınmayı sağlayan protein, taşınacak maddenin elektrokimyasal farkına zıt yönde hareket edebilmesi için gereken enerjiyi sağlayabilir. Primer ve sekonder aktif taşınma için bazı örnekler verelim ve bu tür taşıma işlevlerinin temel ilkelerini ayrıntılı olarak açıklayalım.

PRİMER AKTİF TAŞINMA

Sodyum-Potasyum Pompası Sodyum İyonlarını Hücrenin Dışına Potasyum İyonlarını Hücrenin İçine Taşır

Sodyum, potasyum, kalsiyum, hidrojen, klorür ve birkaç diğer iyon primer aktif taşınmayla taşınan maddeler arasındadır.

En ayrıntılı biçimde çalışılmış olan aktif taşınma mekanizması olan *sodyum-potasyum pompası (Na^+-K^+)*, tüm hücrelerin hücre zarından sodyum iyonlarını hücredışına taşırken, aynı anda potasyum iyonlarını da hücredışından hücreiçine pompalayan bir taşıma işlemidir. Pompa hücre içinde negatif bir elektriksel voltajın oluşmasını sağlamanın yanı sıra, zar boyunca sodyum ve potasyum konsantrasyon farklarının korunmasından sorumludur. Gerçekte, Bölüm 5'de gösterildiği gibi,bu pompa sinir sistemi boyunca sinirsel sinyalleri ileten sinir fonksiyonlarının da temelini oluşturur.



Şekil 4-12. Sodyum-potasyum pompasının öne sürülen mekanizması. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; Pi, fosfat iyonu.

Şekil 4-12, Na^+ -K^+ pompasının basit fiziksel bileşenlerini göstermektedir. *Taşıyıcı protein*, iki ayrı globüler protein kompleksinden oluşur. Molekül ağırlığı 100.000 civarında olan ve α alt ünitesi olarak adlandırılan bir büyük ve molekül ağırlığı 55.000 civarında olan β alt ünitesi olarak adlandırılan bir küçük parçadan oluşur. Küçük proteinin işlevinin bilinmemesine rağmen (lipit zarında protein kompleksine tutunabiliyor olması hariç) büyük protein pompa fonksiyonu için üç önemli özelliğe sahiptir.

1. Hücrenin içine doğru çıkıntı oluşturan tarafında *sodyum iyonlarının bağlanması* için üç bağlanma bölgesine sahiptir.
2. Dış tarafında *potasyum iyonları* için iki bağlanma bölgesine sahiptir.
3. Bu proteinin iç tarafında sodyum iyonlarının bağlanma yerlerine yakın bölge adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesi gösterir.

Taşıyıcı proteinin dış tarafına iki potasyum ve iç tarafına üç sodyum iyonu bağlandığı zaman proteinin ATPaz fonksiyonu aktive olur. Bu bir ATP molekülünü adenozin difosfat (ADP)'a parçalarken, yüksek enerjili bir fosfat bağından enerji serbestleşir. Serbestleşen bu enerjinin taşıyıcı proteinde kimyasal ve konformasyonel değişikliğe sebep olarak, sodyum iyonlarınını dışarıya, potasyum iyonlarının da içeriye girmesine neden olduğuna inanılmaktadır.

Diğer enzimler gibi, Na^+ -K^+ ATPaz pompası ters yönde de çalışır. Deneysel olarak Na^+ ve K^+ için elektrokimyasal farkları öyle bir dereceye kadar artırılırsa ve farklarda depolanan bu enerji ATP hidrolizinin kimyasal enerjisinden daha fazla olursa, bu iyonlar konsantrasyon farklarına uygun olarak hareket ederler ve Na^+ –K^+ pompası ADP ve fosfattan ATP'yi sentezler. Bundan dolayı, Na^+-K^+ pompasının

fosforlanması ya ATP üretmek için ADP'ye fosfatı eklemek veya onun uzamsal konumunu değiştirmek için kullandığı enerji ile Na^+'u hücredışına K^+'u hücrenin içine pompalamak için düzenlenmiştir. Na^+ ve K^+ için elektrokimyasal fark kadar ATP, ADP ve fosfatın kısmi konsantrasyonları da enzim reaksiyonun yönünü belirler. Elektriksel olarak aktif olan nöron hücreleri gibi bazı hücreler hücrenin enerji ihtiyacının %60-70'ini Na^+'u hücrenin dışına ve K^+'u hücre içine pompalamak için harcayabilir.

Hücre Hacminin Kontrolünde Na^+-K^+ Pompası Önemlidir. Na^+-K^+ pompasının en önemli fonksiyonlarından biri hücre hacminin kontrolüdür. Bu pompanın fonksiyonu olmaksızın vücut hücrelerinin çoğu patlayınca kadar şişerler. Hacmin kontrol mekanizması şöyledir. Hücrenin iç tarafında hücreden çıkamayan çok sayıda protein ve diğer organik bileşikler bulunur. Bunların çoğu negatif yüklüdürler ve bundan dolayı çok sayıda sodyum ve potasyum ve diğer pozitif yüklü iyonları da çekerler. Tüm bu moleküller ve iyonlar suyun ozmozla hücrenin içine girmesine neden olurlar. Eğer bu kontrol edilmezse hücre patlayıncaya kadar şişer. Bunu önleyen normal mekanizma Na^+-K^+pompasıdır. Tekrar hatırlanmalıdır ki bu düzenekle içeriye pompalanan her iki potasyum iyonuna karşılık üç sodyum iyonu dışarıya pompalanır. Aynı zamanda zar sodyum iyonlarına, potasyum iyonlarına göre çok daha az geçirgen olduğundan dışarıya çıkarılan sodyum iyonlarının orada kalma eğilimleri büyüktür. Böylece hücreden sürekli olarak iyonların net kaybı suyu hücreden dışarıya çekecek zıt yönde bir ozmotik eğilim oluşturur.

Eğer herhangi bir nedenden dolayı hücre şişmeye başlarsa otomatik olarak aktifleşen Na^+-K^+ pompası, su ile birlikte fazla iyonları hücredışına taşır. Böylece Na^+-K^+ pompası normal hücre hacminin korunmasında sürekli bir denetim görevi yapar.

Na^+-K^+ Pompasının Elektrojenik Doğası. Gerçekte, Na^+-K^+ Pompasının iki potasyum iyonunu içeriye iletirken üç sodyum iyonunu dışarıya çıkarması, pompanın her bir döngüsünde net olarak bir pozitif yükün hücredışına çıkarılması demektir. Bu olay hücredışında pozitiflik yaratırken, hücreiçinde pozitif iyonların azalmasına yol açar; bundan dolayı hücreiçi negatif olur. Böylece, hücre zarının iki tarafında bir elektriksel potansiyel yarattığı için Na^+-K^+ pompasının *elektrojenik* olduğu söylenir. Bölüm 5'de tartışıldığı gibi, bu elektriksel potansiyel sinir ve kasta sinyallerin iletimi için temel bir gereksinimdir.

Kalsiyum İyonlarının Primer Aktif Taşınması

Bir diğer önemli aktif taşınma mekanizması *kalsiyum pompasıdır.* Kalsiyum iyonları normal olarak vücuttaki tüm hücrelerin hücreiçi sıvısında gerçekten çok düşük konsantrasyonda tutulurlar, hücredışı sıvıda 1/10.000 oranında daha az bulunurlar. Bu düzey, esas olarak iki primer kalsiyum aktif taşınma pompası ile gerçekleştirilir. Bunlardan biri hücre zarındadır ve kalsiyumu hücreden dışarıya pompalar. Diğer pompalar, kas hücresinin sarkoplazmik retikulumuna ve tüm diğer hücrelerdeki mitokondrilere pompaladığı gibi, kalsiyum iyonlarını hücrenin bir veya birden fazla hücreiçi vezikül organellerinin içine pompalar. Bu örneklerin her birinde taşıyıcı proteinler zarın bir yüzünden diğer yüzüne uzanır ve aynı zamanda bu taşıyıcı proteinler sodyum taşıyıcı proteini gibi ATP'yi parçalama yeteneği olan bir ATPaz'dır. Bu proteinin farkı sodyum yerine kalsiyum bağlayan özgül bir bölgeye sahip oluşudur.

Hidrojen İyonlarının Primer Aktif Taşınması

Hidrojen iyonlarının primer aktif taşınma ile taşınması vücutta iki yerde önemlidir: 1. midenin salgı bezlerinde ve 2. böbreklerde distal tübüllerin son bölümünde ve kortikal toplayıcı kanallarda.

Midenin salgı bezlerinin derin kısmında bulunan *paryetal* hücreler vücudun herhangi bir kısmına hidrojen iyonlarının taşınması için en kuvvetli primer aktif mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizma midenin sindirim sekresyonundaki hidroklorik asidin salgılanmasının temelidir. Mide bezlerinin paryetal hücrelerinin sekretuvar uçlarında hidrojen iyon konsantrasyonu bir milyon kat artırılabilir ve daha sonra hidroklorik asit oluşturmak için klorür iyonları ile birlikte mide içine salgılanır.

Böbrek tübüllerinde distal tübüllerin son kısmındaki özel *interkale hücrelerde* ve korteksteki *toplayıcı kanallarda* da hidrojen iyonları primer aktif taşınma ile taşınır. Bu durumda hidrojen iyonlarının büyük bir kısmı, vücut sıvısındaki fazla miktardaki hidrojen iyonlarını uzaklaştırmak amacı ile kandan idrara salgılanır. Hidrojen iyonları yaklaşık 900 kat kadar bir konsantrasyon farkına zıt yönde idrara salgılanır.

Primer Aktif Taşınmanın Enerjetiği

Zardan aktif olarak bir maddenin taşınması için gerekli olan enerji miktarı taşınma süresince maddenin yoğunlaştırma derecesi ile belirlenir. Bir maddeyi 10-kat konsantre etmek için gerekli olan enerji ile kıyaslandığında, bu maddeyi 100-kat konsantre etmek iki kat enerji gerektirir ve 1000-kat konsantre etmek üç kat enerji gerektirir. Diğer bir deyişle, gerekli olan enerji, aşağıdaki formülle açıklandığı gibi, maddenin yoğunlaştırılma derecesinin *logaritması* ile orantılıdır.

$$\text{Enerji (ozmol başına kalori cinsinden)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Böylece kalori cinsinden, bir ozmol maddeyi 10-kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji miktarı yaklaşık 1400 kalori veya 100-kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji miktarı yaklaşık 2800 kaloridir. Görüldüğü gibi hücrelerde maddeleri yoğunlaştırmak ya da konsantras-

yon farkına zıt yönde maddeleri hücrelerden uzaklaştırmak için tüketilen enerji miktarı çok fazla olabilir. Böbrek tübüllerini döşeyen hücreler ve çoğu salgı hücrelerindeki gibi bazı hücrelerde enerjinin %90 kadarı sadece bu amaç için tüketilir.

SEKONDER AKTİF TAŞINMA-BİRLİKTE TAŞINMA VE ZIT TAŞINMA

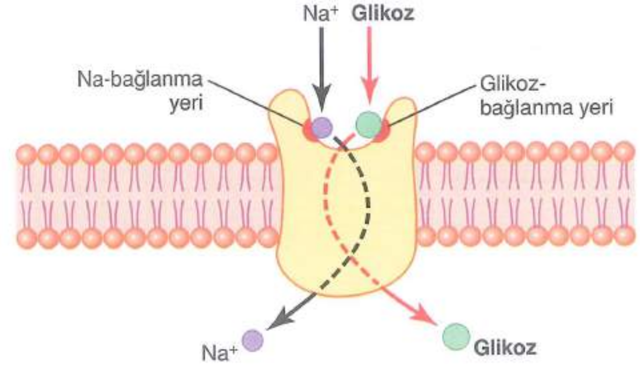
Sodyum iyonları primer aktif taşınma ile hücrenin dışına taşındığı zaman genellikle hücre zarının iki tarafı arasında sodyum için büyük bir konsantrasyon farkı gelişir (hücredışındaki yüksek konsantrasyona karşılık iç tarafta düşük konsantrasyon). Hücredışındaki fazla sodyum sodyum daima iç tarafa doğru difüze olmaya kalktığı için, bu fark bir enerji deposu olarak kendini gösterir. Uygun koşullar altında, sodyumun bu difüzyon enerjisi hücre zarından sodyumla birlikte diğer maddeleri de çekebilir. Sekonder aktif taşınmanın bir formu olan bu olaya *birlikte-taşınma* denilir; bu, *sekonder aktif taşınma* şekillerinden biridir.

Sodyumla birlikte diğer maddelerin taşınması için bir eşleşme mekanizması gereklidir. Bu eşleşme hücre zarında diğer taşıyıcı bir proteinin varlığı ile gerçekleşir. Bu durumda taşıyıcı, hücre zarında gerek sodyum ve gerekse onunla birlikte taşınacak madde için bir bağlanma noktası olarak işlev görür. İkisi birden bağlandığında sodyum iyonunun enerji farkı her ikisinin de sodyum ve sodyumla birlikte taşınan maddenin hücre içine taşınmasını sağlar.

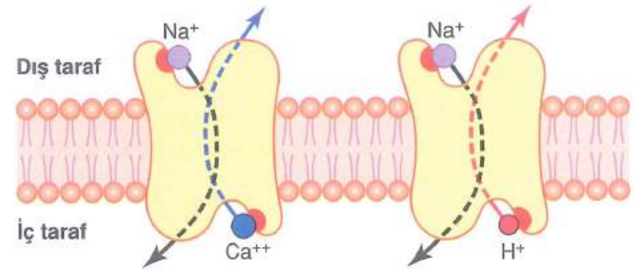
Zıt-taşınmada, sodyum iyonları yine yüksek konsantrasyon farkları neden ile hücrenin iç tarafına difüze olmaya kalkarlar. Ancak, bu kez taşınacak olan madde hücrenin içindedir ve dışarıya taşınmalıdır. Bu nedenle sodyum iyonları hücre zarındaki taşıyıcı proteinin dış tarafına bağlanırken buna karşılık taşınacak madde taşıyıcı proteinin iç tarafındaki bağlanma yerlerine bağlanır. Her ikisi bağlandığında taşıyıcı proteinde bir şekil değişikliği olur ve sodyum iyonunun içeriye doğru hareketi sırasında serbestlenen enerji, diğer maddenin de dışarıya doğru hareketini sağlar.

Glikozun ve Amino Asitlerin Sodyum İyonu ile Birlikte-Taşınması

Çoğu hücrede, glikoz ve çok sayıda amino asit büyük konsantrasyon farklarına zıt yönde içeriye taşınır. Bu mekanizma tümü ile, **Şekil 4-13**'de gösterildiği gibi birlikte-taşınma mekanizmasıdır. Taşıyıcı proteinin dış tarafında, bir sodyum ve bir glikoz için iki bağlanma bölgesi olduğuna dikkat ediniz. Aynı zamanda sodyum iyonlarının konsantrasyonun hücredışında çok yüksek ve içerde ise çok düşük olması bu taşınma için gereken enerji sağlar. Taşıyıcı proteinin özgül bir özelliği glikoz molekülü bağlanıncaya kadar sodyum iyonlarının içeriye hareketine izin veren konumsal değişikliğin ortaya çıkmamasıdır. Fakat, ikisi bağlandığı zaman şekil değişikliği otomatik olarak gerçekleşir; sodyum ve glikoz aynı zamanda hücrenin içine taşınırlar. Bu nedenle bu *sodyum-glikoz birlikte-taşınma* mekanizmasıdır. Bölüm 28 ve 66'de tartışıldığı gibi sodyum-glikoz birlikte taşıyıcıları böbrek ve bağırsak epitel hücrelerinde glikozun taşınmasında özellikle önemli mekanizmalardır.



Şekil 4-13. Glikozun sodyumla birlikte-taşınması için önerilen mekanizma.



Şekil 4-14. Kalsiyumun ve hidrojenin sodyumla zıt taşınması.

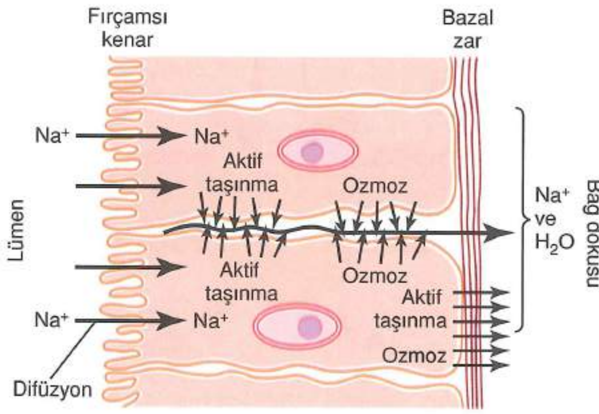
Amino asitlerin sodyumla birlikte taşınması, farklı bir taşıyıcı protein dizisinin kullanılması dışında, glikozun taşınması ile aynı şekilde olur. Her biri özgün molekül özellikleri olan, beş ayrı *amino asit taşıyıcı protein* tanımlanmıştır.

Glikozun ve amino asitlerin sodyumla birlikte taşınması sonraki bölümde tartışılacağı gibi özellikle bağırsak kanalı epitel hücreleri ve böbreklerin tübüllerinde bu maddelerin kana emilmelerini sağlar.

Bazı hücrelerde bulunan diğer birlikte taşınma mekanizmaları klorür iyonları, iyot iyonları, demir iyonları ve ürat iyonlarının birlikte taşınmasında yer alırlar.

Kalsiyum ve Hidrojen İyonlarının Sodyumla Zıt-Taşınması

Özellikle önemli olan iki zıt-taşıma mekanizması (primer iyonun zıt yönündeki taşınma) *sodyum-kalsiyum* ve *sodyum-hidrojen* zıt-*taşınma* mekanizmalardır (**Şekil 4-14**).



Şekil 4-15. Bir hücre tabakasından aktif taşınmanın temel mekanizması.

Sodyum iyonlarının içeriye ve kalsiyum iyonlarının dışarıya hareketi ile ve her ikisinin aynı taşıyıcı proteine bağlanarak zıt-taşınma şeklinde oluşan sodyum-kalsiyum zıt-taşınması hemen hemen tüm hücre zarlarında görülür. Bu mekanizma, bazı hücrelerde gerçekleşen kalsiyumun primer aktif taşınmasına ek olarak oluşur.

Sodyum–hidrojen zıt taşınması çeşitli dokularda olur. Özellikle önemli bir örnek, böbreğin *proksimal tübüllerinde* görülür. Burada sodyum iyonları tübülün lümeninden hücrelerin içine, buna karşılık hidrojen iyonları tübül lümenine zıt yönde taşınır. Hidrojen iyonlarının yoğunlaştırılması için geçerli olan zıt-taşınma mekanizması daha distal böbrek tübüllerinde hidrojen iyonlarının primer aktif transportla yoğunlaştırılmasında olduğu kadar kuvvetli değildir. Ancak yine de ayrıntıları Bölüm 31'da tartışıldığı gibi, vücut sıvılarının hidrojen iyonu kontrolünde anahtar rol oynayacak kadar çok *büyük miktarda hidrojen iyonunun* taşınmasını sağlayabilir.

HÜCRE TABAKALARINI KATEDEREK AKTİF TAŞINMA

Vücudun birçok yerinde maddelerin tek bir hücre zarı yerine hücre tabakalarından taşınması gerekmektedir. Bu tip taşınma (1) bağırsak epitelini (2), böbrek tübüllerinin epitelini (3), tüm dış salgı bezlerinin epitelini (4) safra kesesinin epitelini ve (5) beynin koroid pleksus zarını ve diğer zarları katederek olur.

Hücre tabakasından bir maddenin taşınmasının temel mekanizması (1) tabakadaki taşıyıcı hücrelerin *bir tarafındaki* hücre zarından *aktif taşınma* ve daha sonra (2) hücrenin *karşı tarafındaki* zardan *basit* veya *kolaylaştırılmış* difüzyonla taşınma ile olur.

Şekil 4-15, bağırsak epiteli, safra kesesi ve renal tübüllerin epitel tabakalarından sodyum iyonlarının taşınma mekanizmasını göstermektedir. Bu şekil göstermektedir ki, epitel hücreleri bağlantılar aracılığı ile lümen tarafında birbirleriyle sıkıca bağlanırlar. Hücrelerin lümen tarafındaki yüzeylerinde bulunan fırçamsı kenarlar gerek suya gerekse sodyum iyonlarına geçirgendirler. Bu nedenle su ve sodyum iyonları kolayca lümenden hücrenin içine difüze olurlar. Sonra, sodyum iyonları hücrelerin bazal ve lateral zarlarında bağ dokusunun ve kan damarlarının çevresindeki hücredışı sıvıya aktif olarak taşınır. Bu etkiyle, söz konusu zarlarda suyun ozmotik girişine sebep olacak kadar yüksek bir sodyum iyonu konsantrasyon farkı yaratılır. Böylece sodyum iyonlarının epitel hücrelerinin bazolateral tarafında aktif taşınması sonucunda sadece sodyum iyonları değil su da taşınmış olur.

Bu mekanizmalar ile hemen hemen bütün besin maddeleri, iyonlar ve diğer maddeler bağırsaktan kana emilirler. Bu maddelerin böbrek tübülleri aracılığı ile glomerül filtratından geriemilimi de aynı mekanizma ile olur.

Bu bölümde tartışılan farklı taşıma tipleri için bu kitapta çok sayıda örnek vardır.

Kaynaklar

Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett 555:72, 2003.

Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. Hypertension 53:291, 2009.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.

DiPolo R, Beaugé L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. Physiol Rev 86:155, 2006.

Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis. Hypertension 51:1265, 2008.

Eastwood AL, Goodman MB: Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. Physiology (Bethesda) 27:282, 2012.

Fischbarg J: Fluid transport across leaky epithelia: central role of the tight junction and supporting role of aquaporins. Physiol Rev 90:1271, 2010.

Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. Nat Rev Mol Cell Biol 10:344, 2009.

Hilge M: Ca^{2+} regulation of ion transport in the Na^+/Ca^{2+} exchanger. J Biol Chem 287:31641, 2012.

Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels. Physiol Rev 82:503, 2002.

Mueckler M, Thorens B: The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med 34:121, 2013.

Orlov SN, Platonova AA, Hamet P, Grygorczyk R: Cell volume and monovalent ion transporters: their role in cell death machinery triggering and progression. Am J Physiol Cell Physiol 305:C361, 2013.

Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin water channels in the nervous system. Nat Rev Neurosci 14:265, 2013.

Sachs F: Stretch-activated ion channels: what are they? Physiology 25:50, 2010.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MG, Fredriksson R: Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 34:571, 2013.

Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C: Role of ion channels and transporters in cell migration. Physiol Rev 92:1865, 2012.

Sherwood TW, Frey EN, Askwith CC: Structure and activity of the acid-sensing ion channels. Am J Physiol Cell Physiol 303:C699, 2012.

Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. Physiology (Bethesda) 23:205, 2008.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733, 2011.



BÖLÜM 5

ÜNİTE II

Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri

Tüm vücut hücrelerinde zarların iki tarafı arasında elektriksel potansiyeller bulunur. Ayrıca sinir ve kas hücreleri gibi bazı hücreler, zarlarında hızla değişen elektrokimyasal uyarılar oluşturabilirler. Bu uyarılar, sinir ve kas zarları boyunca sinyallerin iletilmesinde kullanılır. Bez hücreleri, makrofajlar ve silyer hücreler gibi diğer tip hücrelerin zar potansiyellerindeki yerel değişiklikler, pek çok hücresel işlevi harekete geçirebilir. Bu bölümde, sinir ve kas hücrelerinde dinlenim ve etkinlik sırasında oluşan zar potansiyelleri tartışılacaktır.

ZAR POTANSİYELLERİNİN TEMEL FİZİĞİ

İYON KONSANTRASYONUNUN YOL AÇTIĞI ZAR POTANSİYELLERİ

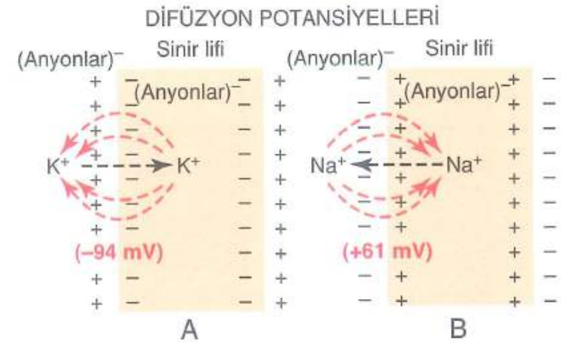
Seçici Geçirgen Zar Boyunca Değişiklikler

Şekil 5-1A'da potasyum konsantrasyonu sinir lifi zarının *içinde* çok yüksek, zarın *dışında* ise çok düşüktür. Bu örnekteki zarın potasyum iyonlarına geçirgen olduğunu fakat diğer iyonlara geçirgen olmadığını kabul edelim. Hücre içinden dışına doğru büyük bir potasyum konsantrasyon farkı bulunması aşırı miktarda potasyum iyonunun hücre zarının dışına doğru çok güçlü bir difüzyon eğilimi göstermesine neden olur. Bu durumda, potasyum iyonları pozitif yükleri dışarı taşıyarak zarın dış yüzünü elektropozitif yaparken; potasyum ile birlikte dışarıya difüzyona uğramayan, geride kalan negatif anyonlar zarın iç yüzünü elektronegatif yapar. Bir milisaniye içinde; içerisi ve dışarısı arasındaki potansiyel farkı (*difüzyon potansiyeli* olarak adlandırılır) yüksek potasyum iyon konsantrasyon farkına rağmen, dışarıya doğru daha fazla net potasyum difüzyonunu durduracak düzeye yükselir. Normal memeli sinir lifinde *potansiyel farkı, zarın iç yüzü negatif olmak üzere yaklaşık 94 milivolttur.*

Şekil 5-1B'de, **Şekil 5-1A**'daki aynı etki görülmektedir; fakat burada sodyum konsantrasyonu zarın *dışında* çok yüksek, *içinde* ise çok düşüktür. Bu iyonlar da pozitif yüklüdür. Bu defa, zar sodyum iyonlarına çok geçirgen olduğu halde diğer bütün iyonlara geçirgen değildir. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeriye difüzyonu, **Şekil 5-1A**'dakinin tersi yönde, zarın dışı negatif, içi pozitif olacak şekilde bir zar potansiyeli yaratır. Zar potansiyeli, milisaniyeler içinde sodyum iyonlarının içeriye net difüzyonunu duraklatacak düzeye tekrar yükselir. Bu kez memeli sinir lifinde potansiyel, *zarın iç yüzü pozitif olmak üzere yaklaşık 61 milivolttur.*

Böylece, **Şekil 5-1**'in her iki bölümünde; seçici geçirgen bir zarın iki tarafında bulunan iyonların konsantrasyon farklılığının, uygun koşullar altında, bir zar potansiyeli oluşturabileceğini gördük. Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, sinir ve kaslarda uyarı iletimi sırasında gözlenen zar potansiyellerindeki hızlı değişikliklerin pek çoğu, böyle hızla gelişen difüzyon potansiyellerindeki değişikliklerin sonucudur.

Nernst Potansiyeli Difüzyon Potansiyelinin, Zar Boyunca Gözlenen İyon Konsantrasyon Farklılığıyla İlişkisini Tanımlar. Bir iyonun zar boyunca net difüzyonuna karşı koyan, zarın iki tarafı arasındaki difüzyon potansiyeli düzeyine, o iyon için *Nernst potansiyeli* denir (bu terim Bölüm 4'de kullanılmıştır). Nernst potansiyelinin büyüklüğü, zarın iki tarafı arasındaki o özgül iyonun



Şekil 5-1. *A*, Sadece potasyom iyonlarına geçirgen zarda hücrenin içinden dışına doğru difüzyona uğrayan potasyum iyonlarının yarattığı *B*, sadece sodyum iyonlarına geçirgen zarda sodyum iyonlarının yarattığı "difüzyon potansiyelleri". Bu iki iyonun konsantrasyonu farkları ters olduğu için potasyom iyonları difüzyona uğradığında zar iç yüzü potansiyelinin negatif, sodyum iyonlarının difüzyonu sırasında ise pozitif olduğuna dikkat ediniz.

konsantrasyonlarının *oranıyla* saptanır. Oran ne kadar büyükse, iyonun bir yöne difüzyon eğilimi o derece artar ve buna bağlı olarak, ilave net difüzyonu engellemek için daha büyük Nernst potansiyeline gereksinim duyulur. *Nernst eşitliği* adı verilen" aşağıdaki eşitlik, normal vücut sıcaklığında 98,6°F (37°C), tek değerlikli bir iyonun Nernst potansiyelini hesaplamak için kullanılır:

$$\text{EMF (milivolt)} = \pm\frac{61}{z}\times\log\frac{\text{İçerideki konsantrasyon}}{\text{Dışarıdaki konsantrasyon}}$$

Bu formülde *EMF* elektromotor kuvvet, *z* ise iyonun elektriksel yüküdür (ör: potasyum için +1).

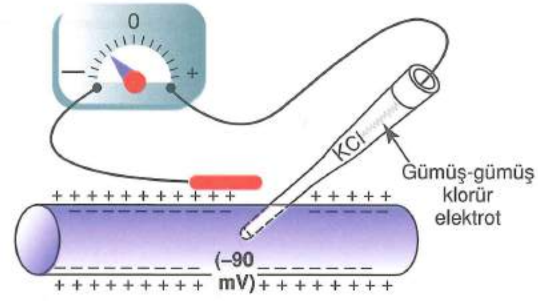
Bu formül kullanıldığı zaman, genellikle zarın dışındaki hücredışı sıvının potansiyeli sıfır olarak kabul edilir ve hesaplanan Nernst potansiyeli zarın içindeki potansiyeldir. Potansiyelin işareti, eğer içeriden dışarıya difüzyona uğrayan negatif bir iyonsa pozitif (+), eğer pozitif bir iyonsa negatif (-)'tir. Böylece, potasyum iyonu gibi pozitif bir iyonun zarın içindeki konsantrasyonu, dışındakinin 10 katı ise log 10=1 olur ve zarın içinde hesaplanan Nernst potansiyeli -61 milivolt olarak bulunur.

Goldman Eşitliği, Zar Çeşitli İyonlara Geçirgen Olduğu Zaman Difüzyon Potansiyelinin Hesaplanmasında Kullanılır. Zar çeşitli iyonlara geçirgen olduğu zaman, difüzyon potansiyelinin gelişimi 3 faktöre bağlıdır: (1) her bir iyonun elektriksel yükünün çeşidi, (2) zarın her bir iyona geçirgenliği *(P)*, (3) her bir iyonun zarın iç *(i)* ve dış *(d)* tarafındaki konsantrasyonları (C). Böylece, *Goldman denklemi* veya *Goldman-Hodgkin-Katz denklemi* diye isimlendirilen aşağıdaki formül ile sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) gibi tek değerli pozitif iyonlar ve klorür (Cl^-) gibi tek değerli negatif bir iyon bulunduğu durumda zarın iç tarafındaki zar potansiyeli hesaplanabilir:

$$\text{EMF (milivolt)} = -61\times\log\frac{C_{Na_i^+}P_{Na^+} + C_{K_i^+}P_{K^+} + C_{Cl_o^-}P_{Cl^-}}{C_{Na_o^+}P_{Na^+} + C_{K_o^+}P_{K^+} + C_{Cl_i^-}P_{Cl^-}}$$

Goldman eşitliğinden bazı önemli noktalar belirlenebilir. İlk olarak; sodyum, potasyum ve klorür iyonları sinir sistemindeki sinir hücrelerinde olduğu gibi, sinir ve kas liflerinde zar potansiyellerinin gelişimine katkıda bulunan en önemli iyonlardır. Zardan karşılıklı geçen bu iyonların her birinin konsantrasyon farkı, zar potansiyeli voltajının hesaplanmasına yardımcı olur.

İkinci olarak, voltajı belirlemede her bir iyonun önem derecesi, zarın o iyona karşı geçirgenliği ile doğru orantılıdır. Yani, eğer zar potasyum ve klorür iyonlarına geçirgen değilse; zar potansiyelini sadece sodyum konsantrasyon farkı belirler ve sonuçta gelişen potansiyel, sodyum için Nernst potansiyeline eşit olur. Aynı ilke, zarın sadece birine seçici geçirgen olması halinde, diğer iki iyon için de geçerlidir.



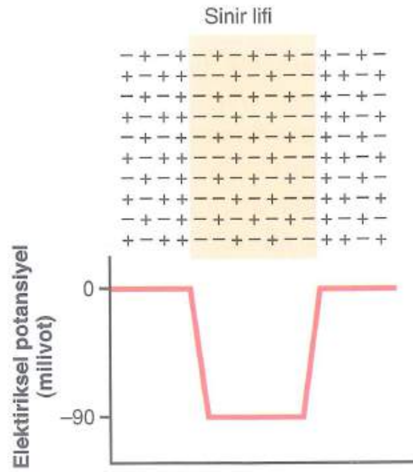
Şekil 5-2. Sinir lifinde mikroelektrot kullanılarak zar potansiyelinin ölçülmesi.

Üçüncü olarak, pozitif bir iyonun zarın *içinden dışına* doğru olan konsantrasyon farkı, zarın içinde elektronegatiflik yaratır. Bunun nedeni, pozitif iyonların konsantrasyonu zarın içinde dışına göre daha yüksek olduğunda, fazla pozitif iyonlar dışarıya difüzyona uğrarlar. Bu işlem pozitif yükleri dışarıya doğru taşırken difüze olamayan negatif anyonları içeride bırakır ve böylece hücrenin içinde elektronegatiflik yaratılır. Negatif bir iyon için böyle bir fark varsa, olay ters yönde gelişir. Yani, *dışarıdan içeriye* doğru bir farka sahip klorür iyonları, hücre içinde negatiftik yaratır. Çünkü negatif yüklü klorür iyonları içeriye doğru difüze olurken difüze olamayan pozitif yüklü iyonlar dışarıda kalır.

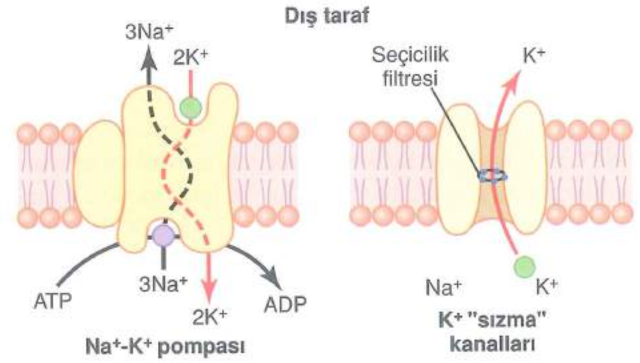
Dördüncü olarak, daha sonra görüleceği gibi, sodyum ve potasyum kanallarının geçirgenliği sinir uyarılarının iletisi sırasında hızla değişirken klorür kanallarının geçirgenliğinde büyük bir değişme olmaz. Bu nedenle, sodyum ve potasyum geçirgenliğindeki hızlı değişiklikler, bu bölümün büyük bir kısmının konusu olan, sinirlerdeki sinyal iletiminin esas sorumlusudur.

ZAR POTANSİYELİNİN ÖLÇÜLMESİ

Zar potansiyeli ölçme yöntemi teorikte basittir, fakat liflerin çoğunun küçük çapta olması nedeniyle pratikte zordur. **Şekil 5-2**'de elektrolit bir solüsyon ile doldurulmuş ince bir pipet görülmektedir. Bu pipet hücre zarından lifin içerisine doğru yerleştirilir. "Indiferent elektrot" adı verilen başka bir elektrot hücredışı sıvıya yerleştirilmiş ve lifin içi ile dışı arasındaki potansiyel farkı uygun bir voltmetre ile ölçülmüştür. Bu voltmetre oldukça geliştirilmiş elektronik bir aygıt olup, mikropipet ucundaki elektrik akımına direncin çok yüksek olmasına karşın çok küçük voltajları ölçebilecek kapasitededir. Mikropipetin lümeninin çapı genellikle bir mikrondan daha küçük ve direnci 1 milyon ohm'dan büyüktür. Sinir uyarılarının iletimi sırasında zar potansiyelindeki hızlı *değişiklikleri* kaydetmek için, daha sonra açıklanacağı gibi, mikroelektrot bir osiloskopa bağlanır.



Şekil 5-3. Bir sinir lifinin içinde ve etrafındaki hücredışı sıvıda pozitif ve negatif yüklü iyonların dağılımı. Zarın iç yüzünde negatif yüklerin, dış yüzünde ise pozitif yüklerin sıralandığı dikkati çekmektedir. Alttaki resimde, sinir lifi zarının iki tarafında oluşan ani potansiyel değişiklikleri gösterilmiştir.



Şekil 5-4. Na^+-K^+ pompasının işlevsel özellikleri ve K^+ sızma kanalları (ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat). K^+ "sızma" kanalları, az miktarda Na^+ iyonunun hücre içine geçişine izin verir, Ancak K^+ geçirgenliği çok daha fazladır.

Şekil 5-3'ün alt bölümü, bir sinir lifinin içinde ve yakınında her bir noktada ölçülen elektriksel potansiyeli göstermektedir. Elektrot sinir zarının dışında bulunduğu sürece kaydedilen potansiyel sıfır olup, bu hücredışı sıvının potansiyelini göstermektedir. Daha sonra, kaydedici elektrot hücre zarının *elektriksel dipol tabakası* denilen voltaj değişikliği alanını geçerken potansiyel ani olarak –90 milivolt'a düşer. Elektrot lifin merkezini geçerken potansiyel –90 milivolt'ta sabit seviyede kalır, fakat elektrot lifin karşı tarafındaki zarı geçtiğinde potansiyel tekrar sıfıra döner.

Zarın içinde negatif bir potansiyel yaratılması için, mutlaka yeterli miktarda pozitif iyonun dışarı taşınarak zarın kendisinde elektriksel bir dipol tabakası oluşturması gerekir. Sinir lifinin içinde kalan iyonlar **Şekil 5-3**'ün üst kısmında gösterildiği gibi, hem pozitif hem negatif olabilir. Sinir lifinin içinde –90 milivolt'luk normal bir "dinlenim potansiyeli" yaratmak için zardan inanılmayacak kadar az sayıda iyonun geçirilmesi yeterlidir, bu anlamda, liflerin içindeki toplam pozitif yüklerin sadece yaklaşık 1.3.000.000 ile 1/100.000.000'nin geçirilmesi gerekir. Aynı şekilde, lifin dışından içine hareket eden çok az sayıda pozitif iyon, –90 milivolt'luk potansiyeli, saniyenin 1/10.000'i gibi çok kısa bir süre içerisinde, +35 milivolt'a kadar yükseltebilir. İyonların bu şekilde hızla kayması, ileride tartışılacağı gibi, sinir sinyallerini yaratır.

SİNİRLERDE ZAR DİNLENİM POTANSİYELİ

Kalın sinir liflerinin dinlenim zar potansiyeli, sinir sinyallerinin iletilmediği dinlenim durumunda, yaklaşık –90 milivolt'tur. Bu *lifin içindeki* potansiyelin, lifin dışında hücredışı sıvıdaki potansiyele göre 90 milivolt daha negatif olduğunu gösterir. Sonraki birkaç paragrafta, dinlenim durumundaki sinir zarından sodyum ve potasyumun taşınma özellikleri ve bu dinlenim potansiyelinin düzeyini belirleyen faktörler açıklanacaktır.

Zardan Sodyum ve Potasyum İyonlarının Aktif Taşınması-Sodyum-Potasyum (Na^+-K^+) Pompası. İlk olarak, Bölüm 4'deki tartışmadan vücudun bütün hücre zarlarında güçlü bir sodyum-potasyum pompası bulunduğunu hatırlayalım. Bu pompa **Şekil 5-4**'de sol tarafta görüldüğü gibi devamlı olarak sodyumu hücrenin dışına, potasyumu hücrenin içine pompalar. Şunu da not etmek gerekir ki, bu bir *elektrojenik pompadır*, çünkü pozitif yükleri, içeriden daha çok dışarıya pompalar (içeriye her iki K^+ iyonuna karşı dışarıya 3 Na^+ iyonu) ve içeride pozitif iyon eksikliği oluşur, böylece hücre zarının iç tarafında negatif potansiyele neden olur.

Sodyum-potasyum pompası ayrıca dinlenim durumundaki sinir zarında sodyum ve potasyum için çok büyük bir konsantrasyon farkı yaratır. Bu farklar aşağıdaki gibidir:

$$Na^+\ (dış): 142\ mEq/L$$

$$Na^+(dış): 14\ mEq/L$$

$$K^+(dış): 4\ mEq/L$$

$$K^+(dış): 140\ mEq/L$$

Bu iki iyonun içeriden dışarıya oranları şöyledir:

$$Na^+_{içeri}/Na^+_{dışarı} = 0,1$$

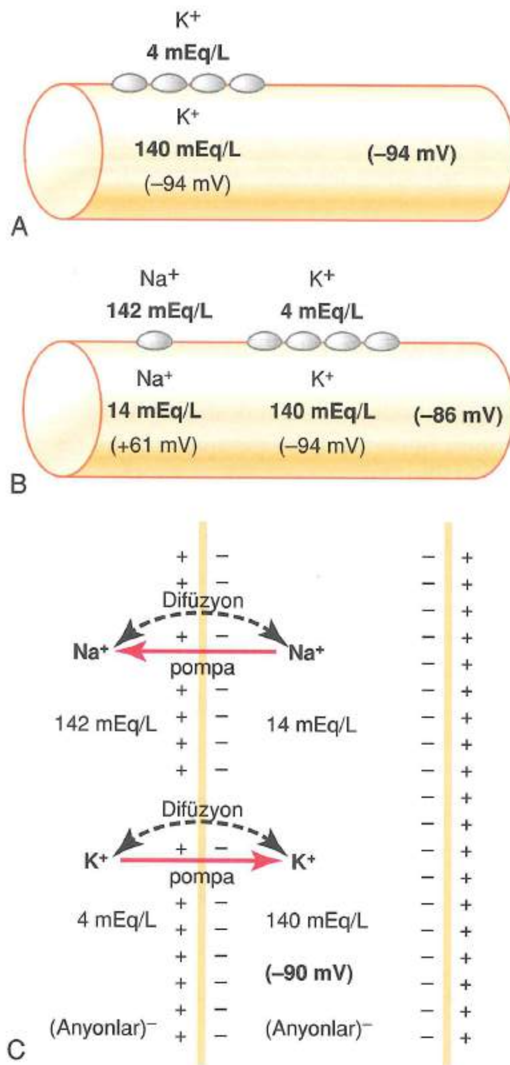
$$K^+_{içeri}/K^+_{dışarı} = 35,0$$

Sinir Hücresi Zarından Potasyum Sızması. Şekil 5-4'de sağda, *"ikili geçiş alanı"*, *potasyum kanalı* ya da

potasyum (K^+) *"sızma" kanalı* olarak adlandırılan ve sinir hücrelerinin zarından dinlenim durumunda bile potasyumu sızdırabilen bir kanal proteini gösterilmektedir. Potasyum kanallarının temel yapısı Bölüm 4'te (**Şekil 4-4**) tanımlanmıştır. Bu K^+ sızma kanalları, hafifçe sodyum iyonlarını da geçirebilir, fakat bu kanalların potasyuma karşı geçirgenliği sodyuma göre yaklaşık 100 kat daha fazladır. Daha sonra tartışılacağı gibi, geçirgenlikteki bu farklılık, normal dinlenim zar potansiyeli düzeyinin saptanmasındaki anahtar faktördür.

NORMAL ZAR DİNLENİM POTANSİYELİNİN KAYNAĞI

Şekil 5-5'de normal zar dinlenim potansiyelini –90 milivolt olarak belirleyen önemli faktörler görülmektedir. Bunlar şöyle sıralanabilir.



Şekil 5-5. Üç ayrı koşulda, sinir liflerinde zar dinlenim potansiyelinin gelişimi. **A,** zar potansiyeli sadece potasyumun difüzyonu ile oluştuğu zaman; **B,** zar potansiyeli sodyum ve potasyum iyonlarının her ikisinin difüzyonu ile oluştuğunda; **C,** zar potansiyeli her iki iyonun difüzyonuna ilave olarak, bu iyonların Na^+-K^+ pompası ile pompalanmasına bağlı olarak geliştiğinde.

Potasyum Difüzyon Potansiyelinin Katkısı. **Şekil 5-5A**'da, zar boyunca tek iyon hareketinin potasyum iyonlarının difüzyonu olduğu kabul edilerek; bu durum zarın içi ve dışındaki potasyum sembolleri (K^+) arasında açık kanallarla gösterilmiştir. İçerideki ve dışarıdaki potasyum iyonlarının arasındaki yüksek oran (35/1) nedeniyle, Nernst potansiyeli, bu orana uygun olarak, -94 milivolt'tur. Çünkü 35'in logaritması 1,54 olur ve bu -61 milivolt'la çarpılırsa -94 milivolt bulunur. Böylece, dinlenim potansiyelini yaratan tek faktör potasyum iyonları olsaydı, *lifin içindeki* dinlenim potansiyeli şekilde görüldüğü gibi -94 milivolt'a eşit olacaktı.

Sinir Zarından Sodyum Difüzyonunun Katkısı. **Şekil 5-5B**'de, K^+-Na^+ sızma kanallarından sodyum iyonunun küçük miktarda difüzyonuyla, yani sinir zarının sodyum iyonlarına çok az geçirgen olmasıyla ortaya çıkan durum görülmektedir. Zarın içi ile dışı arasındaki sodyum iyonlarının oranı 0,1'dir ve buna göre, zarın içinde hesaplanan Nernst potansiyeli + 61 milivolt'tur. Fakat **Şekil 5-5B**'de de görüldüğü gibi, potasyum difüzyonu için Nernst potansiyeli -94 milivolt'tur. Acaba, bunlar birbiriyle nasıl etkileşir ve toplam potansiyel nasıl oluşur? Bu, daha önce tanımlanan Goldman eşitliği kullanılarak cevaplanabilir. Mantıksal olarak, potasyuma çok geçirgen fakat sodyuma hafifçe geçirgen bir zarda, potasyum difüzyonunun, zar potansiyeline sodyumdan daha fazla katkı sağlayacağı düşünülebilir. Normal bir sinir lifinde zarın potasyuma geçirgenliği sodyuma göre 100 kat daha fazladır. Goldman eşitliğine bu değer yerleştirilirse, zarın içindeki potansiyel, şekilde görüldüğü gibi potasyum potansiyeline yakın bir değer olan -86 milivolt'tur.

Na^+-K^+ Pompasının Katkısı. **Şekil 5-5C**'de Na^+-K^+ pompasının dinlenim potansiyeline ilave katkısı gösterilmiştir. Şekilde iki tane potasyum iyonu zarın içine, buna karşı üç tane sodyum iyonu zarın dışına devamlı pompalanmaktadır. Zarın içine pompalanan potasyuma göre, dışına daha fazla sodyum pompalanması zarın içinden devamlı olarak pozitif yüklerin kaybına neden olur. Bu durum difüzyonun tek başına yaratacağından daha büyük bir etkiyle içeride ilave bir negatifliğe yol açar (yaklaşık -4 milivolt ek). Böylece, **Şekil 5-5C**'de görüldüğü gibi, net zar potansiyeli bütün bu faktörlerin eşzamanlı etkisiyle –90 milivolt bulunur.

Özetle, yalnız potasyum ve sodyum difüzyonun yaratacağı difüzyon potansiyeli, zar potansiyelini hemen hepsi potasyum difüzyonu tarafından belirlenen yaklaşık -86 milivolt düzeyine getirir. Ardından, devamlı çalışan elektrojenik Na^+-K^+ pompasıyla ilave -4 milivolt katılır, böylece net zar dinlenim potansiyeli –90 milivolt olur.

SİNİR AKSİYON POTANSİYELİ

Sinir sinyalleri, sinir lifinin zarı boyunca hızla yayılan zar potansiyelindeki hızlı değişimlerden oluşan *aksiyon potansiyelleri* ile iletilir. Her aksiyon potansiyeli, normal negatif zar dinlenim potansiyelinden, pozitif potansiyele ani bir değişme ile başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele dönerek sonlanır. Bir sinir sinyalini iletmek için, aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca, lifin sonuna gelene kadar hareket eder.

Şekil 5-6'nın üst bölümünde, aksiyon potansiyeli sırasında zarda oluşan değişiklikler görülmektedir. Şekilde, pozitif yüklerin başlangıçta lifin içine aktığı ve sonunda tekrar dışa geri döndüğü görülmektedir. Şeklin alt bölümünde, zar potansiyelinde saniyenin on binde birleri gibi çok kısa sürede birbiri ardına oluşan değişimlerle aksiyon potansiyelinin ortaya çıktığı ve geri dönüşün de hemen hemen aynı hızla olduğu gösterilmiştir.

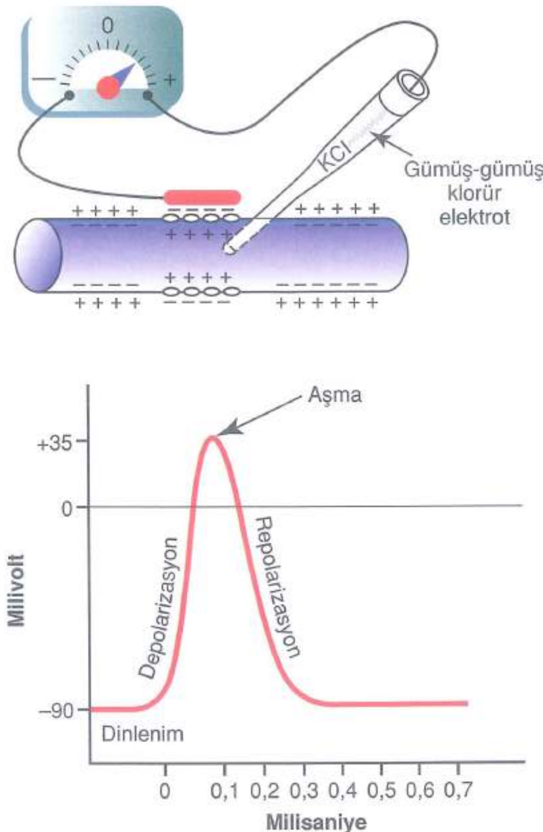
Aksiyon potansiyelinin birbirini izleyen dönemleri aşağıdaki gibidir:

Dinlenim Evresi. Bu evre aksiyon potansiyeli başlamadan önceki zar dinlenim potansiyelini belirtir. Bu dönemde –90 milivolt'luk negatif bir zar potansiyelinin bulunması nedeniyle zar "polarize" durumdadır.

Depolarizasyon Evresi. Bu sırada zar aniden sodyuma karşı aşırı geçirgen hale gelerek, çok büyük miktarda pozitif yüklü sodyum iyonunun aksonun içine alınmasına yol açar. –90 milivolt'luk normal "polarize" durum, pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri akışına bağlı olarak potansiyelin hızla pozitif yönde yükselmesiyle kaybolur. Buna *depolarizasyon* denir. Kalın sinir liflerinde, aşırı miktarda pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri hareketiyle zar potansiyeli genellikle sıfır düzeyini "aşarak" pozitif olur. Fakat bazı küçük sinir lifleri ve merkezi sinir sistemi nöronlarının çoğunda potansiyel ancak sıfır düzeyine yaklaşır ve pozitif duruma geçmez.

Repolarizasyon Evresi. Zarın sodyuma geçirgenliği çok arttıktan sonra, saniyenin onbinde birleri gibi kısa bir sürede sodyum kanalları kapanmaya başlar ve potasyum kanalları normaldeki haline göre daha fazla açılır. Ardından, potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal negatif zar dinlenim potansiyelinin yeniden oluşmasını sağlar. Buna zarın *repolarizasyonu* adı verilir.

Depolarizasyon ve repolarizasyon olaylarına neden olan faktörleri tam açıklamak için sinir zarında bulunan diğer iki taşınma kanalının özelliklerini tanımlamamız gerekir: voltaj-kapılı sodyum ve potasyum kanalları.



Şekil 5-6. Şeklin üst bölümünde gösterilen yöntemle kaydedilen tipik bir aksiyon potansiyeli.

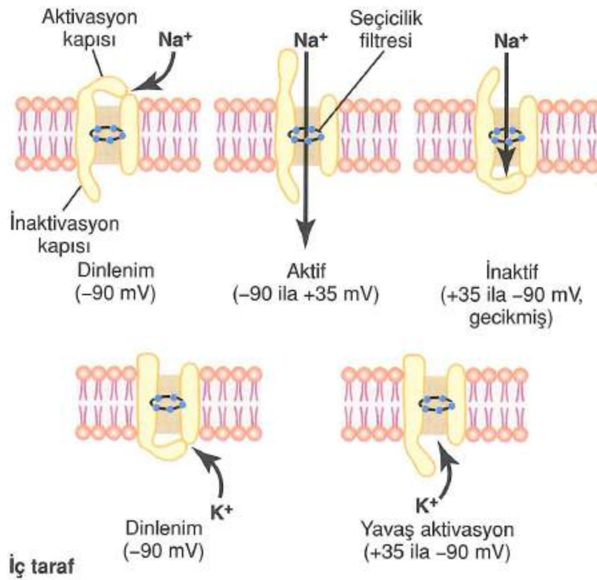
VOLTAJ-KAPILI SODYUM VE POTASYUM KANALLARI

Aksiyon potansiyeli sırasında, sinir zarının depolarizasyonu ve repolarizasyonunda önemli rol oynayan *voltaj-kapılı sodyum kanalıdır.* Voltaj-kapılı potasyum kanalı ise repolarizasyonun hızını arttırmada önemli rol oynar. *Bu iki voltaj-kapılı kanal, Na^+-K^+ pompası ve K^+ sızma kanallarına ek olarak görev yaparlar.*

Voltaj-Kapılı Sodyum Kanalları-Kanalın Aktivasyonu ve İnaktivasyonu

Şekil 5-7'nin üst bölümünde, üç ayrı durumdaki voltaj-kapılı sodyum kanalları görülmektedir. Bu kanal biri kanalın dışına yakın *aktivasyon kapısı*, diğeri kanalın içine yakın *inaktivasyon kapısı* adı verilen iki kapıya sahiptir. Şeklin sol üstünde, zar potansiyelinin –90 milivolt olduğu zamanki normal dinlenim sırasında zarda bu iki kapının durumu şematik olarak görülmektedir. Bu durumda, aktivasyon kapısı kapalıdır, böylece bu sodyum kanallarından herhangi bir sodyum iyonunun hücreiçine girişi engellenir.

Sodyum Kanalının Aktivasyonu. Zar potansiyeli dinlenim durumuna göre daha az negatif olduğunda, yani

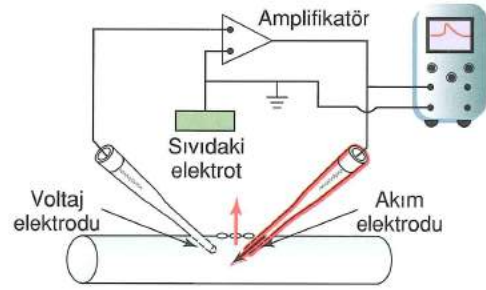


Şekil 5-7. Voltaj-kapılı sodyum (üstte) ve potasyum (altta) kanallarının özellikleri, zar potansiyeli normal dinlenimdeki negatif değerinden pozitif değere değişirken, sodyum kanallarının sırası ile aktivasyonu ve inaktivasyonu ile potasyum kanallarının gecikmeli aktivasyonu gösterilmektedir.

–90 milivolt'dan sıfıra doğru yükseldiğinde, genellikle -70 ve -50 milivolt arasında aktivasyon kapısında ani bir biçim değişikliği yaratarak kapıyı açık pozisyona getirir. *Aktif durum* adı verilen bu dönemde, sodyum iyonları kanaldan içeri akarak, zarın sodyuma geçirgenliğini 500 ile 5000 kat arasında artırır.

Sodyum Kanalının İnaktivasyonu. **Şekil** 5-7'nin sağ üst bölümünde, sodyum kanalının üçüncü dönemi görülmektedir. Aktivasyon kapısını açan voltajın artması aynı şekilde inaktivasyon kapısını kapatır. İnaktivasyon kapısı, aktivasyon kapısının açılmasından sonra saniyenin onbinde biri kadar kısa sürede kapanır. Yani inaktivasyon kapısını kapalı duruma getiren konformasyonel (biçimsel) değişiklik yavaş bir olay olduğu halde aktivasyon kapısını açan biçimsel değişiklik hızlı bir olaydır. Bu nedenle, sodyum kanalı saniyenin onbinde biri kadar süre açık kaldıktan sonra inaktivasyon kapısı kapanır ve sodyum iyonları artık zarın içine akamaz. Bu anda zar potansiyeli, zar dinlenim dönemine geri dönmeye başlar ve repolarizasyon gelişir.

Sodyum kanal inaktivasyonunun önemli başka bir özelliği de, zar potansiyelinin başlangıç zar dinlenim potansiyeli düzeyine veya ona yakın bir değere dönünceye kadar inaktivasyon kapısının tekrar açılmamasıdır. Bu nedenle, sinir lifi önceden repolarize olmadan sodyum kanallarının tekrar açılması genellikle mümkün değildir.



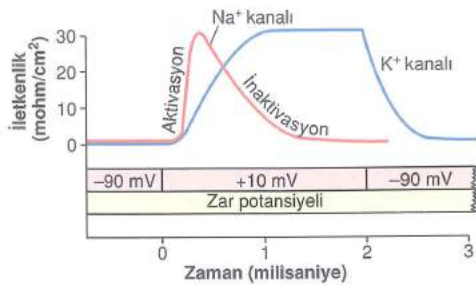
Şekil 5-8. Özgül kanallardan iyon akımını incelemede kullanılan "voltaj kıskacı" yöntemi.

Voltaj-Kapılı Potasyum Kanalı ve Aktivasyonu

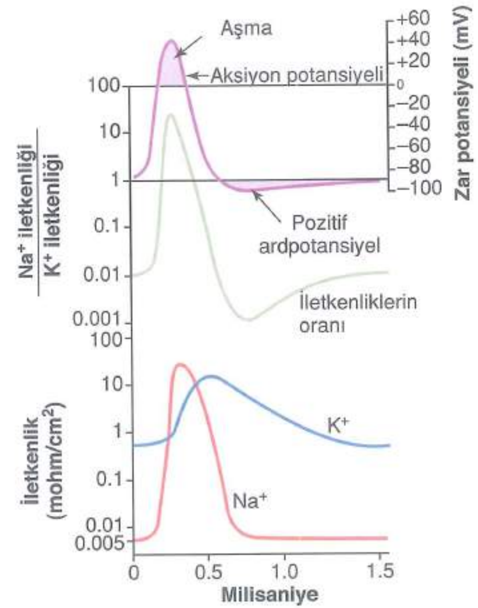
Şekil 5-7'nin alt bölümünde, voltaj kapılı potasyum kanallarının iki ayrı durumu görülmektedir: dinlenim sırasında (solda) ve aksiyon potansiyelinin sonuna doğru (sağda). Dinlenim durumunda potasyum kanalının kapısı kapalıdır ve potasyum iyonlarının bu kanaldan dışarı çıkması engellenir. Zar potansiyeli –90 milivolt'tan sıfıra doğru yükseldiğinde oluşan voltaj değişimi, kapının yavaşça açılmasını sağlayacak şekil değişikliği yaratır; bu da potasyumun zardan dışarı doğru difüzyonunun artmasına izin verir. Potasyum kanallarının açılmasındaki hafif gecikme nedeniyle, bu kanalların açılması, sodyum kanallarının inaktivasyon nedeniyle kapanmaya başladığı döneme rastlar. Böylece, sodyumun hücre içine girişi azalırken aynı zamanda hücreden potasyum çıkışının artması repolarizasyonu hızlandırır ve saniyenin on binde birlerinde tamamen zar dinlenim potansiyeline geri döner.

Voltaj Kapılı Kanalların Açılma ve Kapanmasına Voltajın Etkisini Ölçmek İçin Kullanılan "Voltaj Kıskacı" Yöntemi. Sodyum ve potasyum kanalları hakkında sayısal veriler elde etmemizi sağlayan araştırmalar öylesine dahiyaneydi ki; bu çalışmaları gerçekleştiren Hodgkin ve Huxley adlı araştırıcılar Nobel Ödülü aldılar. Bu çalışmaların ilkesi **Şekil 5-8** ve **5-9**'da görülmektedir.

Şekil 5-8'de farklı kanallardan iyon akımlarını ölçmek için kullanılan *voltaj kıskacı* adı verilen deneysel aygıt görülmektedir. Bu aygıtın kullanımında iki elektrot sinir lifi içine yerleştirilir. Bunlardan biriyle, zar potansiyelinin voltajı ölçülür. Diğeriyle sinir lifinin içine veya liften dışarıya doğru elektrik akımı verilir. Bu aygıt şu şekilde kullanılır: Araştırıcı sinir lifi içinde ne kadar voltaj yaratacağına karar verir ve aletin elektronik düğmesini istediği voltaja ayarlar. Önceden araştırmacı tarafından saptanan değerdeki voltajı sabit tutmak için gerekli pozitif ve negatif elektrik akımı akım elektrodu ile otomatik olarak verilir. Zar potansiyeli voltaj kıskacı ile –90 milivolt'tan sıfıra doğru aniden artırıldığında, voltaj-kapılı sodyum ve potasyum kanalları açılır ve sodyum ve potasyum iyonları kanallardan akmaya başlar. Bu iyon hareketlerinin hücreiçi voltajın istenen düzeyde tutulması



Şekil 5-9. Zar potansiyelinin 2 milisaniye süreyle dinlenim değeri olan -90 milivolt'tan, +10 milivolt'a çıkışı sırasında sodyum-potasyum iyon kanallarının iletkenliğindeki tipik değişimler. Şekil sodyum kanallarının açılıp (aktivasyon), 2 milisaniye bitmeden önce kapandığını (inaktivasyon); bu sırada potasyum kanallarının sadece açıldığını (aktivasyon) ve potasyum kanallarının açılma hızının sodyum kanallarına göre çok daha yavaş olduğu gösterilmiştir.



Şekil 5-10. Aksiyon potansiyeli sürecinde sodyum ve potasyum iletkenliğindeki değişiklikler. Sodyum iletkenliği aksiyon potansiyelinin erken evrelerinde binlerce kat artmakta, buna karşılık potasyum iletkenliği aksiyon potansiyelinin geç evrelerinde ve bitişini izleyen kısa sürede ancak 30 kat artmaktadır. (Eğriler Hodgkin ve Huxley'in makalelerindeki mürekkep balığı aksonundan elde edilen bulgulardan hazırlanmış ve memelilerin kalın sinir liflerinden kaydedilen zar potansiyellerine uyarlanarak verilmiştir).

üzerine etkilerini dengelemek için voltaj kıskacının akım elekt-rodundan hücreiçi voltajı sıfır düzeyinde tutacak elektrik akımı verilir. Bunu sağlamak için verilen akımın, zar kanallarından akan akıma tam eşit, fakat ters yüklü olması gerekir. Her an, ne kadar akım geçtiğini ölçmek için akım elektrodu akım akışını kaydeden bir osiloskoba bağlanarak, akım **Şekil 5-8**'deki gibi osiloskobun ekranında gözlenir. Sonuç olarak, araştırıcı lifin içindeki ve dışındaki iyonların konsantrasyonlarını normalden farklı bir düzeye ayarlayarak çalışmayı tekrarlar. Bu işlem, özellikle mürekkep balığının 1 mm çapında dev aksonu gibi, bazı yumuşakçalardan elde edilen kalın sinir lifleri kullanıldığında kolayca yapılabilir. Mürekkep balığı aksonunun içindeki ve dışındaki solüsyonda difuze olabilen tek iyon sodyum iyonu ise, voltaj kıskacı sadece sodyum kanallarından geçen akımı ölçer. Eğer difuze olan tek iyon potasyum ise, sadece potasyum kanallarından geçen akım ölçülür.

Belirli kanallardan iyon akımını incelemek için uygulanan diğer bir yöntem, bir tip kanalı kapatmaktır. Örneğin, sodyum aktivasyon kapılarının bulunduğu zarın dış yüzüne *tetrodotoksin* adı verilen bir toksin verilerek sodyum kanalları kapatılabilir. Tersine, *tetraetilamonyum iyonu* sinir lifinin içine uygulandığında potasyum kanalları bloke olur.

Şekil 5-9'da zar potansiyeli voltaj kıskacı kullanılarak aniden –90 milivolt'tan +10 milivolt'a ve 2 milisaniye sonra tekrar –90 milivolt'a geri döndürüldüğü zaman voltaj-kapılı sodyum ve potasyum kanallarının iletisindeki tipik değişiklikler görülmektedir. Burada zar potansiyeli pozitif değerlere yükseldikten sonra milisaniyenin küçük bölümleri içinde sodyum kanallarının aniden açıldığına (aktivasyon evresi) dikkat edilmelidir. Halbuki bunu izleyen birkaç milisaniye içinde sodyum kanalları otomatik olarak kapanır (inaktivasyon evresi).

Potasyum kanallarının açılmasına (aktivasyonu) dikkat edelim. Bunlar yavaşça açılırlar ve sodyum kanalları tam anlamıyla kapandıktan sonra tamamen açık duruma geçerler. Ayrıca, potasyum kanalları bir kere açıldığında pozitif zar potansiyeli süresince açık kalırlar ve zar potansiyeli tekrar negatif bir değere ininceye kadar kapanmazlar.

AKSİYON POTANSİYELİNİ YARATAN OLAYLARIN ÖZETİ

Şekil 5-10'da aksiyon potansiyeli sırasında ve hemen sonrasında birbirini izleyen olayların özeti görülmektedir. Şeklin en altında, zarın sodyum ve potasyum iyonlarına iletkenliğindeki değişiklikler gösterilmiştir. Dinlenim durumunda, aksiyon potansiyeli başlamadan önce, zarın potasyum iyonlarına iletkenliğinin sodyum iyonlarına iletkenliğine göre 50-100 kat daha büyük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, sızma kanallarından, potasyum iyonlarının sızıntısının sodyum iyonlarına göre daha fazla olmasıdır. Halbuki aksiyon potansiyeli başladığında, sodyum kanalları ani olarak aktifleşerek, sodyum geçirgenliğini 5000 kat artırır. Daha sonra, inaktivasyon işlemi milisaniyenin birkaç bölümü içinde sodyum kanallarını kapatır. Aksiyon potansiyelinin başlaması sodyum kanalları açıldıktan sonra, voltaj kapılı potasyum kanallarının milisaniyenin bir bölümü içinde çok yavaş olarak açılmaya başlamasına da neden olur. Aksiyon potansiyelinin

sonunda, zar potansiyelinin tekrar negatif duruma dönmesi potasyum kanallarının başlangıç durumlarına dönerek kapanmalarına neden olur, bu da yine bir milisaniye ya da daha fazla bir gecikmeden sonra olur.

Şekil 5-10'da orta bölümde; aksiyon potansiyelinin her bir anında sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı ve bunun da üstünde, aksiyon potansiyeli görülmektedir. Aksiyon potansiyelinin ilk bölümünde sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı 1000 kattan fazla artar. Bu nedenle, potasyum iyonlarının dışarı akışından çok daha fazla sodyum iyonu lifin içine girer. Zar potansiyelini aksiyon potansiyelinin başlangıcında pozitif yapan da budur. Daha sonra, sodyum kanalları kapanmaya başlarken potasyum kanalları açılmaya başlar ve iletkenlik oranı, potasyum iletkenliği için artarken sodyum iletkenliği için azalır. Bu durum, potasyum iyonlarının çok hızla dışarı doğru kaybına neden olurken, içeriye sodyum akışı neredeyse sıfırdır. Sonuç olarak, aksiyon potansiyeli hızla başlangıç düzeyine geri döner.

Aksiyon Potansiyeli Sırasında Diğer İyonların Rolleri

Şimdiye kadar, aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyum ve potasyum iyonlarının rollerini inceledik. Bunların dışında, en az iki ayrı tip iyonun gözden geçirilmesi gerekir: negatif anyonlar ve kalsiyum iyonları.

Sinir Aksonu İçinde Zardan Geçemeyen Negatif Yüklü İyonlar (Anyonlar). Aksonun içinde zar kanallarından geçemeyen pek çok negatif yüklü iyon vardır. Bunlar arasında protein molekülleri, birçok organik fosfat bileşikleri, sülfat bileşikleri vb. sayılabilir. Bu iyonlar aksonun içinden ayrılamadıkları için, zarın içinde pozitif iyonların azalması durumunda zardan geçemeyen negatif anyonlar fazla miktarda kalırlar. Bu nedenle, potasyum iyonları ve diğer pozitif yüklü iyonlar azaldığında, lifin içindeki negatif yükten zardan geçemeyen negatif yüklü iyonlar sorumludur.

Kalsiyum İyonları. Vücuttaki neredeyse tüm hücrelerin zarları, sodyum pompasına benzer kalsiyum pompasına sahiptir ve bazı hücrelerde kalsiyum, aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumla beraber (veya sodyumun yerine) görev alır. Sodyum pompasına benzer şekilde, kalsiyum pompası kalsiyumu zarın içinden dışına (veya hücrelerin endoplazmik retikulumu içine) pompalayarak yaklaşık on-bin katlık bir kalsiyum iyon farkı yaratır. Böylece, hücre içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 10^{-7} molarda tutulur, buna karşın dıştaki konsantrasyon yaklaşık 10^{-3} molardır.

Bunlara ek olarak *voltaj-kapılı kalsiyum kanalları* vardır. Hücredışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun hücre içine göre 10.000 kat daha fazla olması nedeniyle, kalsiyumun hücre içine pasif mekanizmalarla girişi için aşırı bir difüzyon farkı vardır. Bu kanallar kalsiyum iyonlarına olduğu gibi sodyum iyonlarına da hafifçe geçirgendir, ancak normal fizyolojik koşullarda, bu kanalların kalsiyuma olan geçirgenliği sodyumdan 1000 kat daha fazladır. Bu kanallar hücre zarını depolarize eden bir uyarıya cevap olarak açıldığında, kalsiyum iyonları hücre içine akar.

Voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının en önemli işlevi, bazı hücrelerde aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazına katkıda bulunmaktır. Kalsiyum kanalları yavaş aktive olduklarından, aktivasyonları sodyum kanallarına göre 10-20 kat daha uzun sürer. Bu nedenle, *hızlı kanallar* adı verilen sodyum kanallarının aksine, bunlara *yavaş kanallar* adı verilir. Böylece, kalsiyum kanallarının açılması depolarizasyonun sürdürülmesini sağlarken, sodyum kanalları aksiyon potansiyellerinin başlatılmasında anahtar role sahiptir.

Kalsiyum kanalları hem kalp kasında hem de düz kasta çok fazladır. Gerçekte, düz kasların bazı tiplerinde hızlı sodyum kanalları çok azdır ve aksiyon potansiyeli yalnız yavaş kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile oluşur.

Kalsiyum İyonlarının Eksikliğinde Sodyum Kanallarının Geçirgenliğinin Artması. Sodyum kanallarını aktive eden voltaj düzeyi üzerine, hücredışı sıvısındaki kalsiyum konsantrasyonunun etkisi çok büyüktür. Kalsiyum iyon yetersizliğinde, sodyum kanalları zar dinlenim potansiyelinin normaldeki çok negatif düzeyinden çok az yükselmesi durumunda bile aktive olabilir (açılabilir). Bu nedenle, sinir lifi ileri derecede uyarılabilir hale gelebilir ve dinlenim durumunda kalmayarak bir uyarı olmaksızın tekrarlayan deşarjlar gösterir. Gerçekte, bazı periferik sinirlerde spontan deşarjların oluşup, *kasta tetani*'ye neden olması için kalsiyum iyonu konsantrasyonunun normalin sadece %50'nin altına düşmesi gerekir. Bu durum, solunum kaslarının tetanik kasılmasına yol açarak bazen ölüme neden olabilir.

Kalsiyum iyonlarının sodyum kanallarına etkisi şöyle açıklanabilir: Bu iyonlar, sodyum kanalına ait protein moleküllerinin dış yüzüne tutunurlar. Kalsiyum iyonlarının pozitif yükleri sodyum kanal proteinlerinin elektriksel durumunu değiştirerek sodyum kapılarının açılması için gerekli voltaj seviyesini değiştirirler.

AKSİYON POTANSİYELİNİN BAŞLAMASI

Buraya kadar aksiyon potansiyelinin gelişmesinin yanısıra, zarın sodyum ve potasyum geçirgenliğindeki değişikliklerini açıkladık, fakat aksiyon potansiyelini neyin başlattığını açıklamadık.

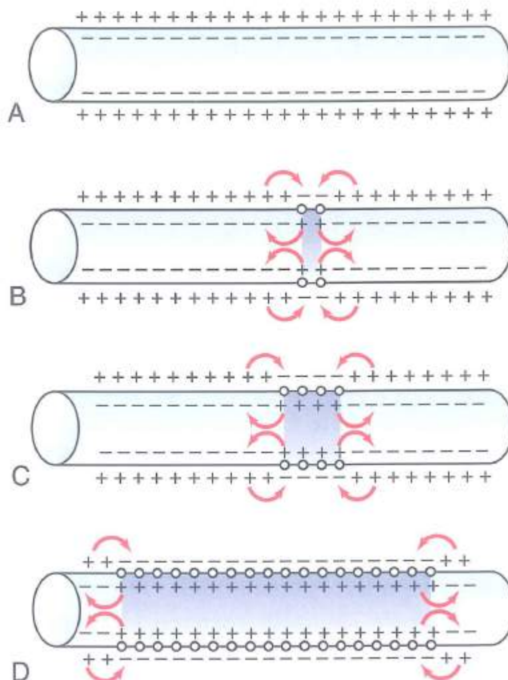
Bir Pozitif Geribildirim Döngüsü Sodyum Kanallarını Açar. Sinir lifi zarına bir etki olmadıkça normal bir sinirde aksiyon potansiyeli gelişmez. Eğer bir olay, zar potansiyelini başlangıçta –90 milivolt'tan sıfır düzeyine doğru yükseltmeye yetecek kadar bir artışa neden oluyorsa, yükselen voltaj birçok voltaj-kapılı sodyum kanalını açmaya başlar. Bu, sodyum iyonlarının hızla içeriye

akışına yol açarak zar potansiyelinin daha da yükselmesine, böylece daha çok voltaj-kapılı sodyum kanalının açılmasına ve liften içeriye daha da fazla sodyum iyonu akışına neden olur. Bu olay, pozitif geribildirim şeklinde bir döngüdür ve bu geribildirim yeterince güçlü ise voltaj-kapılı sodyum kanallarının hepsi açılıncaya kadar devam eder. Daha sonra, bir milisaniyenin küçük bir bölümü içinde yükselen zar potansiyeli potasyum kanallarını açarken sodyum kanallarının kapanmasına neden olur ve ardından aksiyon potansiyeli sona erer.

Aksiyon Potansiyelinin Başlaması İçin Eşik Değer. Önceki paragrafta tanımlandığı gibi; zar potansiyelinde gözlenen başlangıçtaki artış pozitif geribildirim yaratacak kadar büyük değilse aksiyon potansiyeli oluşmaz. Life giren Na^+ iyonlarının sayısı, liften ayrılan K^+ iyonlarının sayısından daha fazla olursa bu olay gerçekleşir. Zar potansiyelinde genellikle 15-30 milivoltluk ani bir yükselme gerekir. Böylece, kalın bir sinir lifinde, zar potansiyelinde –90 milivolt'tan -65 milivolt'a doğru ani yükselme aksiyon potansiyelinin gelişmesine neden olur. Bu -65 milivoltluk değere, uyarılmanın *eşik değeri* denir.

AKSİYON POTANSİYELİNİN İLERLEMESİ

Önceki paragraflarda, aksiyon potansiyelini zar üzerinde tek bir noktada oluştuğu şekliyle tartıştık. Oysa, uyarılabilen bir zarda herhangi bir noktada oluşan aksiyon potansiyeli genellikle zarın komşu bölümlerini de uyararak, aksiyon potansiyelinin zar boyunca ilerlemesine neden olur. Bu mekanizma **Şekil 5-11**'de gösterilmiştir.



Şekil 5-11. Aksiyon potansiyelinin iletken bir lifte iki yönde ilerlemesi.

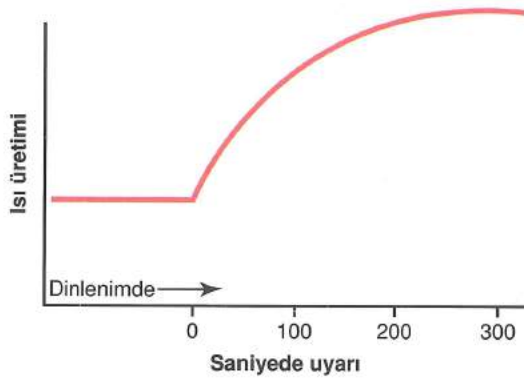
Şekil 5-11*A*'da normal istirahat durumundaki bir sinir lifi görülmektedir. **Şekil 5-11*B***'de sinir lifinin orta bölgesi uyarılmıştır, yani bu bölgede sodyuma geçirgenlik aniden artmıştır. *Oklar*, zarın depolarize olmuş bölgeleri ile dinlenim halindeki bölgeleri arasında gelişen "yerel devreleri" göstermektedir. Yani, pozitif elektriksel yükler depolarize zar boyunca içeri difüze olan sodyum iyonları tarafından taşınır ve ardından aksonun ortasından her iki yöne doğru birkaç milimetre ilerler. Bu pozitif yükler, kalın miyelinli lifler içinde 1-3 mm kadar bir mesafede voltajı eşik değer üstüne yükselterek, aksiyon potansiyelini başlatır. Bu nedenle, **Şekil 5-11*C*** ve ***D'de*** görüldüğü gibi, bu yeni alanlardaki sodyum kanalları hızla açılır ve aksiyon potansiyeli yayılır. Bu yeni depolarize alanlar zar boyunca daha uzak bölgeler arasında yerel devreler oluşturarak depolarizasyonun gittikçe daha da yayılmasına neden olur. Böylece depolarizasyon işlemi tüm lif boyunca yayılır. Depolarizasyonun kas ve sinir liflerinde bu şekilde iletilmesine *sinir* veya *kas uyarısı* adı verilir.

İlerlemenin Yönü. **Şekil 5-11**'de görüldüğü gibi uyarılan zarda tek bir yönde ilerleme yoktur. Aksiyon potansiyeli uyarandan uzaklaşarak tüm yönlerde, hatta sinir lifinin bütün uzantıları boyunca, zar bütünüyle depolarize oluncaya kadar ilerler.

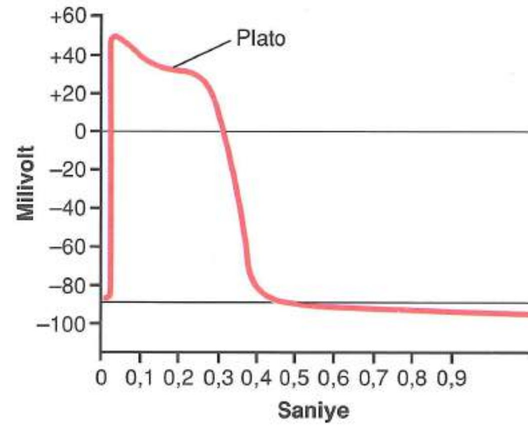
Hep-veya-Hiç Kuralı. Normal bir lif zarının herhangi bir noktasında, bir aksiyon potansiyeli başladığında, eğer koşullar uygun ise depolarizasyon dalgası tüm zar boyunca ilerler veya eğer koşullar uygun değilse bir ilerleme olmaz. Buna *hep-veya-hiç kuralı* denir ve tüm uyarılabilen dokular için geçerlidir. Bazen zarda oluşan aksiyon potansiyeli zarın komşu bölgelerini uyaracak yeterli voltaj değişikliği yaratamayan bir noktaya gelir. Böyle olduğunda depolarizasyonun yayılması durur. Bu nedenle, uyarının ilerlemesinin devamı için, aksiyon potansiyelinin uyarılma eşiğine oranı daima 1'den büyük olmalıdır. Bu "1'den büyük" olma gereksinimi, ilerleme için *güvenlik faktörü* olarak adlandırılır.

AKSİYON POTANSİYELLERİ TAMAMLANDIKTAN SONRA SODYUM VE POTASYUM İYON FARKLARININ YENİDEN OLUŞMASI—ENERJİ METABOLİZMASININ ÖNEMİ

Sinir lifi boyunca her bir aksiyon potansiyelinin iletilmesi zarın içi ile dışı arasındaki sodyum ve potasyum konsantrasyon farkını hafifçe azaltır. Çünkü depolarizasyon sırasında sodyum iyonları içeriye, repolarizasyon sırasında ise potasyum iyonları dışarı difüzyona uğrarlar. Tek bir



Şekil 5-12. Dinlenim durumunda ve uyarılmanın giderek artan hızlarında bir sinir lifindeki ısı üretimi.



Şekil 5-13. Kalpte bir Purkinje lifinden kaydedilen aksiyon potansiyelinde (milivolt cinsinden) bir "plato".

aksiyon potansiyeli için bu etki ölçülemeyecek kadar küçüktür. Gerçekte, konsantrasyon farkı, aksiyon potansiyelinin iletilmesini durduracak bir düzeye ulaşmadan önce, kalın sinir lifleriyle 100.000 ile 50 milyon arasında uyarı iletilebilir. Bu yüzden, zardaki sodyum-potasyum konsantrasyon farklarının zamanla yeniden oluşturulması gerekli hale gelir. Bu da, Na^+-K^+ pompasının aynen dinlenim potansiyelinin korunmasının anlatıldığı önceki bölümde tanımlandığı şekilde çalışması ile gerçekleşir. Yani, aksiyon potansiyeli sırasında, hücrenin içine doğru difüzyona uğrayan sodyum iyonları ile hücrenin dışına difüzyona uğrayan potasyum iyonları, Na^+-K^+ pompası ile eski durumlarına dönerler. Bu pompanın çalışması için enerji gerektiğinden, sinir lifinin "yeniden yüklenmesi" aktif metabolik bir süreçtir ve gerekli enerji hücrenin adenozin trifosfat (ATP) enerji sisteminden karşılanır. **Şekil 5-12** sinir lifinin, yeniden yüklenme sırasında fazla ısı oluşturduğunu ve bunun da sinirde uyaran sıklığı arttığında oluşan enerji tüketiminin bir ölçütü olduğunu göstermektedir.

Na^+-K^+ ATPaz pompasının önemli bir özelliği de, hücre içinde sodyum iyonları arttığında etkinlik derecesinin kuvvetle uyarılmasıdır. Gerçekte, pompanın aktivitesi hücreiçi sodyum konsantrasyonunun yaklaşık üçüncü kuvvetiyle orantılı olarak artar. Şöyle ki, hücreiçi sodyum konsantrasyonu 10 mEq/L'den 20 mEq/L'ye yükseldiğinde pompanın aktivitesi iki kat değil, yaklaşık sekiz kat artar. Bu nedenle, zarın iki tarafı arasında sodum-potasyum konsantrasyonları arasındaki fark azalmaya başlayınca, sinir lifinin nasıl hızla yeniden "yüklenme"ye başladığını anlamak kolaydır.

BAZI AKSİYON POTANSİYELLERİNDE PLATO

Bazı durumlarda uyarılmış zar, depolarizasyondan sonra hemen repolarize olmaz; bunun yerine potansiyel birkaç milisaniye süreyle dikensi potansiyele yakın bir plato çizer ve ancak ondan sonra repolarizasyon başlar. **Şekil 5-13**'de görüldüğü gibi, böyle bir plato depolarizasyon süresini büyük oranda uzatır. Kalp kası liflerinde görülen ve 0,2 ile 0,3 saniye süren platoya sahip bu tip aksiyon potansiyeli, bu uzun süre boyunca kalp kasının kasılmasının sürmesine neden olur.

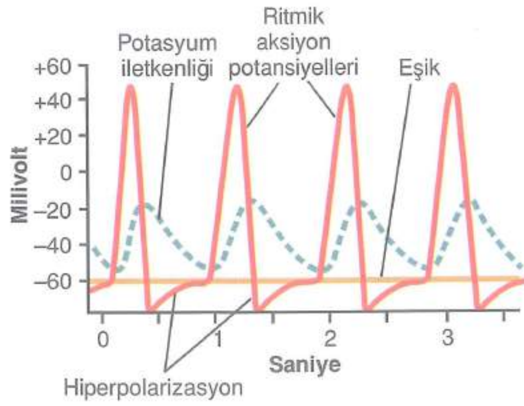
Platonun oluşumunda birkaç faktör birlikte rol oynar. İlk olarak, kalp kasında depolarizasyon olayına iki tip kanal katkıda bulunur. (1) *hızlı kanallar* adı verilen voltajla aktive olan olağan sodyum kanalları ve (2) yavaş açıldıklarından dolayı *yavaş kanallar* olarak adlandırılan voltajla aktive olan kalsiyum-sodyum (L-tipi kalsiyum kanalları) kanalları. Hızlı kanalların açılması aksiyon potansiyelinin dikensi bölümünü oluşturur. Kalsiyum iyonlarının lif içine girişine izin veren yavaş kalsiyum-sodyum kanallarının uzamış açılması ise, aksiyon potansiyelinin daha çok plato bölümünden sorumludur.

Platodan kısmen sorumlu ikinci faktör ise, voltaj-kapılı potasyum kanallarının normalden daha yavaş açılması ve sıklıkla platonun sonuna kadar pek fazla açılmaması olabilir. Bu faktör zar potansiyelinin normal negatif değeri olan -80 ile –90 milivolt değerine dönmesini geciktirir. Potasyum iyonlarına geçirgenlik artıp, kalsiyum-sodyum kanalları kapanınca plato sonlanır.

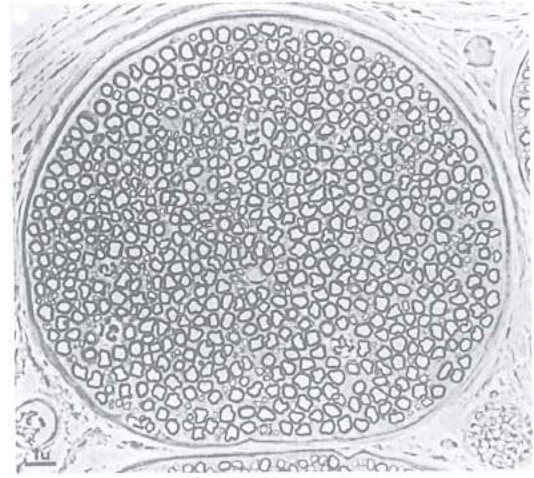
BAZI UYARILABİLEN DOKULARDA RİTMİK AKTİVİTE-TEKRARLAYAN DEŞARJLAR

Kendiliğinden başlayan tekrarlayıcı deşarjlar normalde kalpte, düz kasların çoğunda ve merkezi sinir sistemindeki pek çok nöronda görülür. Bu ritmik deşarjlar (1) kalbin ritmik atımını, (2) bağırsaktaki ritmik peristaltik dalgaları ve (3) solunumun ritmik kontrolü gibi sinirsel olayları oluştururlar.

Ek olarak diğer uyarılabilen dokuların hemen hepsi, doku hücrelerinin uyarılma eşiği yeterince azalmışsa tekrarlayan deşarjlar yaratabilirler. Örneğin, normalde yüksek düzeyde kararlılık gösteren kalın sinir lifleri ve iskelet kası lifleri sodyum kanallarını aktive eden *veratridin* içeren bir solüsyonun içine koyulursa ya da kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik değerin altına düşerse her iki



Şekil 5-14. Kalbin ritmik kontrol merkezinden kaydedilenlere benzer ritmik aksiyon potansiyelleri (milivolt cinsinden). Bunların potasyum iletkenliği ve hiperpolarizasyon durumu ile ilişkisine dikkat ediniz.



Şekil 5-15. Miyelinli ve miyelinsiz liflerin her ikisini de içeren küçük bir sinir gövdesinin enine kesiti.

durumda da zarın sodyuma geçirgenliği arttığı için tekrarlayan deşarjlar oluştururlar.

Spontan Ritmik Aktivite İçin Gerekli Tekrar Uyarılma Olayı. Ritmik aktivitenin oluşması için, zarın doğal durumda bile, sodyum iyonlarına (veya yavaş kalsiyum-sodyum kanallarından kalsiyum ve sodyum iyonlarına) yeterince geçirgen olması ve zarın otomatik olarak depolarize olması gerekir. **Şekil 5-14**'te kalbin ritmik kontrol merkezlerindeki "dinlenim" zar potansiyelinin sadece -60 ile 70 milivolt düzeyinde olduğu görülmektedir. Bu negatif voltaj sodyum ve kalsiyum kanallarını tamamen kapalı tutmaya yeterli değildir. Bu nedenle, sırasıyla aşağıdaki olaylar meydana gelir; (1) bazı sodyum ve kalsiyum iyonları içeriye akar, (2) bu aktivite zar voltajını pozitif yönde artırır ve böylece zarın geçirgenliği daha da artar, (3) daha da fazla iyon içeri akar ve (4) zarın geçirgenliği daha da artar ve bu aksiyon potansiyeli doğuncaya kadar sürer. Daha sonra, aksiyon potansiyelinin sonunda zar repolarize olur. Fakat birkaç milisaniye ya da saniyeler süren bir diğer geçikmeden sonra, spontan uyarılma ile depolarizasyon tekrar başlayarak kendiliğinden yeni bir aksiyon potansiyeli doğar. Bu döngü tekrar tekrar gelişmeye devam ederek, uyarılabilen dokularda kendiliğinden uyarılan ritmik uyarılmalara neden olur.

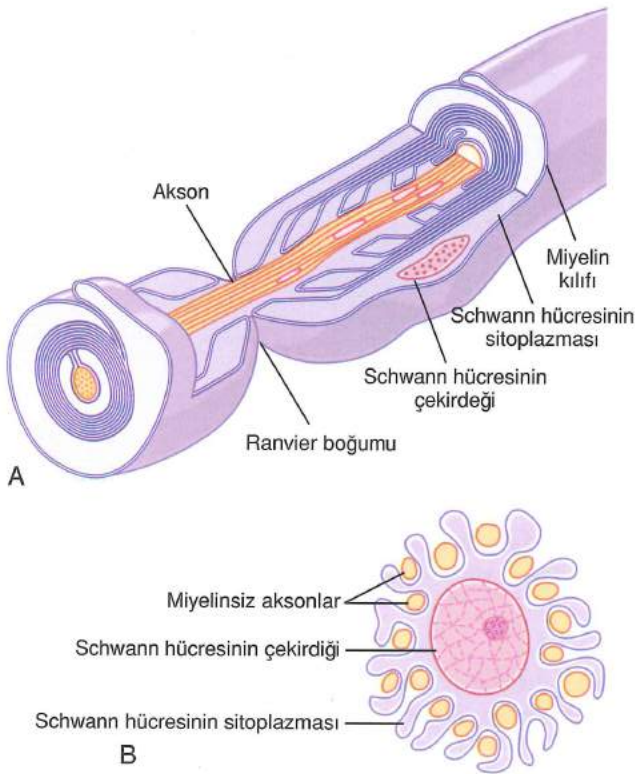
Neden kalp kontrol merkezinin zarı repolarize olduktan hemen sonra depolarize olmuyor ve sonraki aksiyon potansiyelinin başlamasından önce yaklaşık bir saniyelik gecikme oluyor? Bu sorunun cevabı **Şekil 5-14**'te "potasyum iletkenliğini" ifade eden eğri incelenerek bulunabilir. Bu şekilde her aksiyon potansiyelinin sonuna doğru ve sonrasında kısa bir dönem için zarın potasyuma geçirgenliğinin daha da arttığı gözlenmektedir. Aşırı miktarda potasyum iyonunun dışarıya çıkışı, beraberinde büyük miktarda pozitif yükleri zarın dışına taşır, böylece lifin iç yüzünde normalden daha fazla negatiflik yaratılır. Bu, bir önceki aksiyon potansiyeli tamamlandıktan sonra yaklaşık bir saniye devam eder ve böylece zar potansiyelini potasyumun Nernst potansiyeline çok yakın bir değere yaklaştırır. **Şekil 5-14**'te görüldüğü gibi, bu dönem *hiperpolarizasyon* olarak adlandırılır. Bu dönem devam ettiği sürece kendiliğinden yeniden uyarılma olmaz. Ancak artmış potasyum iletkenliği (ve hiperpolarizasyon durumu) yavaş yavaş kaybolarak zar potansiyelinin yeni bir uyarı için *eşik değere* yükselmesine izin verir. Daha sonra aniden, yeni bir aksiyon potansiyeli doğar ve bu süreç tekrar tekrar gerçekleşir.

SİNİR GÖVDELERİNDE SİNYAL İLETİMİNİN ÖZEL DURUMLARI

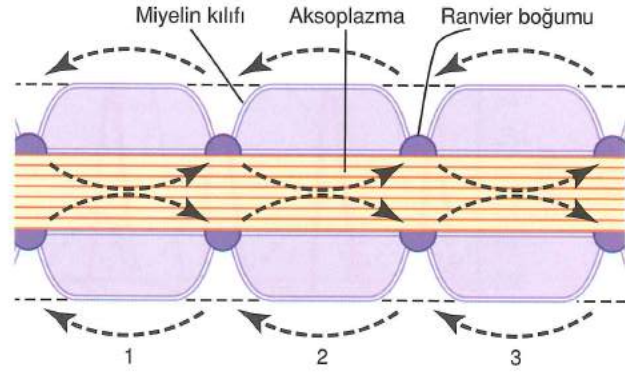
Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri. **Şekil 5-15**'te birçok kalın sinir liflerini de içeren tipik ince bir sinirin enine kesiti görülmektedir. Dikkatli bakıldığında, kalın liflerin arasında pek çok ince liflerin uzandığı görülür. Kalın lifler *miyelinli*, ince lifler ise *miyelinsizdir.* Ortalama bir sinir gövdesinde, miyelinli liflerin yaklaşık iki katı kadar miyelinsiz lifler bulunur.

Şekil 5-16'da tipik bir miyelinli lif görülmektedir. Lifin merkezinde *akson* bulunur ve aksonun zarı aslında aksiyon potansiyelini ileten zardır. Akson, viskozitesi yüksek hücreiçi sıvısı olan *aksoplazma* ile doludur. Aksonu çeviren miyelin kılıfı çok defa aksonun kendisinden daha kalındır. Miyelin kılıfının uzunluğu boyunca her 1-3 milimetrede bir *Ranvier boğumu* yer alır.

Miyelin kılıfı, aksonun etrafında bulunan Schwann hücreleri tarafından aşağıdaki gibi oluşturulur: Önce Schwann hücre zarı aksonu sarar. Daha sonra Schwann hücresi aksonun etrafını defalarca çevirerek, bir lipit madde olan *sfingomiyelin* içeren Schwann hücre zarının çoklu tabakalarını oluşturur. Bu madde çok iyi bir



Şekil 5-16. Schwann hücrelerinin sinir liflerini yalıtma görevi, **B,** bir Schwann hücresinin zarının, miyelinli lifin miyelin kılıfını oluşturmak için, aksonun etrafını sarması. **B,** Bir Schwann hücresinin sitoplazmasının ve zarının çok sayıda miyelinsiz sinir liflerinin etrafını kısmen sarması (Enine kesitte gösterilmiştir). (Leeson ve Leeson'dan değiştirilerek, Histology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979.)



Şekil 5-17. Miyelinli bir akson boyunca sıçrayıcı ileti. Bir boğumdan diğerine elektrik akımının iletimi oklarla gösterilmiştir.

yalıtkandır; bu nedenle zardan iyon akımını yaklaşık 5000 kat azaltır. Akson boyunca peşpeşe iki Schwann hücresi arasındaki birleşme noktasında, hücredışı sıvı ile aksonun içindeki hücreiçi sıvı arasındaki akson zarından iyonun kolayca akabileceği izole edilmemiş, sadece 2-3 *mikrometre* uzunluğunda küçük bir alan kalır. Bu alana *Ranvier boğumu* adı verilir.

Miyelinli Sinir Liflerinde Bir Boğumdan Diğerine "Sıçrayıcı" İleti. Miyelinli sinirlerin kalın miyelin kılıflarından neredeyse hiçbir iyon geçemediği halde, Ranvier boğumlarından kolayca geçerler. Bu nedenle, aksiyon potansiyelleri *sadece boğumlarda* oluşabilir. **Şekil 5-17**'de görüldüğü gibi, aksiyon potansiyeli bir boğumdan diğer boğuma iletilir ve buna *sıçrayıcı ileti* denir. Bu durumda, elektrik akımları hem miyelin kılıfın dışında kalan hücredışı sıvıda hem de akson içindeki aksoplazma boyunca boğumdan boğuma geçerek birbiri ardına boğumları uyarır. Böylece, lif boyunca sinir sinyallerinin sıçraması "sıçrayıcı" teriminin kaynağını oluşturmuştur.

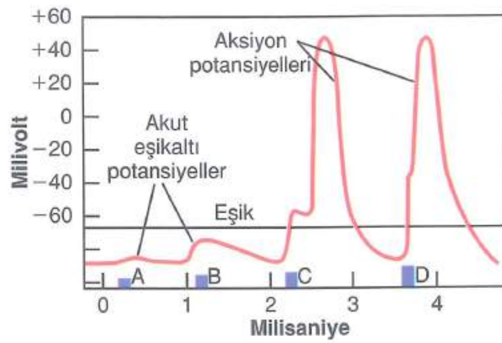
Sıçrayıcı ileti iki nedenle değerlidir: İlk olarak, depolarizasyon sürecinin sinir lifi ekseni boyunca uzun aralarla sıçraması, miyelinli sinirlerde ileti hızını 5 ile 50 kat gibi oranlarda artırır. İkinci olarak, sıçrayıcı ileti aksonda enerjinin korunmasını sağlar, çünkü sadece boğumları depolarize ederek normalde gerekli olabilecek iyon kaybını belki de 100 kat azaltır. Buna bağlı olarak, bir seri sinir uyarılarından sonra zarın iki tarafı arasındaki sodyum ve potasyum konsantrasyon farkını yeniden sağlamak için daha az enerji harcanmasına gereksinim duyulur.

Miyelin zarın yarattığı bu mükemmel yalıtkanlık zarın kapasitansını 50 kat düşürür ve böylece repolarizasyonun çok küçük iyon aktarımlarıyla gerçekleşmesine izin verir.

Sinir Liflerinde İleti Hızı. Sinir liflerinde ileti hızı, çok ufak miyelinsiz sinirlerde 0,25 m/san kadar düşük olabildiği gibi, kalın miyelinli sinir liflerinde 100 m/san (1 saniyede bir futbol sahası uzunluğundan fazla) kadar yüksek hızda olabilir.

UYARILMA-AKSİYON POTANSİYELİ OLUŞTURMA SÜRECİ

Temel olarak, zardan yeterli miktarda sodyum iyonunun içeriye difüzyonunu sağlayan herhangi bir faktör, sodyum kanallarının otomatik, yenilenebilir şekilde açılmasını sağlar. Bu olay zarın *kimyasal* ve *mekanik* etkilerle veya zardan *elektrik* geçirilmesine bağlı oluşabilir. Bunların hepsi vücutta sinir ve kaslarda aksiyon potansiyeli oluşturmak için farklı şekillerde kullanılır: deride, mekanik basınç duysal sinir uçlarını uyarır; beyinde kimyasal nörotransmiterler nörondan nörona sinyal iletimini sağlar; elektrik akımı, kalp ve bağırsak kası hücrelerinde sinyal iletimi yaratır. Uyarılma işlemini anlamaya elektriksel uyarılma prensiplerini tartışarak başlayalım.



Şekil 5-18. Artan voltajlardaki uyarıların, bir aksiyon potansiyeli oluşturmaya etkisi. Uyaranların, aksiyon potansiyeli oluşturmak için gereken eşik değerin altında olduğu zaman akut eşikaltı potansiyellerin geliştiğine dikkat ediniz.

Negatif Yüklü Bir Metal Elektrot İle Sinir Lifinin Uyarılması. Deneysel çalışmalarda, genellikle, sinir ve kası uyarmak için biri negatif diğeri pozitif yüklü iki küçük elektrot yardımıyla sinir ve kas yüzeyine elektrik akımı uygulanır. Bu şekilde elektrik uygulandığında uyarılabilen zarın negatif elektrotta uyarıldığı görülür.

Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Hatırlanacağı gibi, aksiyon potansiyeli voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasıyla başlar. Bu kanallar zarın normal dinlenim elektriksel voltajının azalması ile açılır. Bu durumda, elektrottaki negatif akım zarın dışındaki voltajı, lifin içindeki negatif potansiyelin voltajına yakın bir negatif değere doğru düşürür. Bu da, zardaki elektriksel voltajı azaltıp, sodyum kanallarının açılmasına izin verir ve sonuçta aksiyon potansiyeli başlar. Aksine pozitif elektrotta, sinir zarının dış yüzüne pozitif yüklerin verilmesi, zardaki voltaj farkını azaltmak yerine yükseltir. Bu da, hiperpolarizasyon durumuna yol açarak, aksiyon potansiyeline neden olmak yerine aslında lifin uyarılabilirliğini azaltır.

Uyarılma Eşiği ve "Akut Yerel Potansiyeller". Zayıf bir negatif elektriksel uyarı lifi uyaramaz. Fakat uyaranın voltajı gittikçe artırılırsa uyarılmanın doğabileceği bir noktaya gelinir. **Şekil 5-18**'de, gittikçe artan şiddetle gerim uygulanmasının etkileri görülmektedir. A noktasında, zayıf bir uyaran zar potansiyelini -90'dan -85 milivolt'a değiştirse de, bu fark aksiyon potansiyelinin otomatik yenilenebilir sürecinin gelişmesi için yeterli değildir. B noktasında uyaran daha büyük olduğu halde, yine aksiyon potansiyeli oluşturmaya yetmez. Ancak, bu her iki zayıf uyarandan sonra, 1 milisaniye veya daha fazla bir süreyle uyaran zar potansiyelini lokal olarak değiştirir. Bu lokal potansiyel değişiklikleri *akut yerel potansiyeller* olarak adlandırılır ve aksiyon potansiyeli oluşturamadıklarından *akut eşikaltı potansiyeller* olarak adlandırılır.

Şekil 5-18'de, C noktasında uyaran daha da güçlüdür. Şimdi akut yerel potansiyel, aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli düzeye ulaştığından *eşik değer* olarak adlandırılır, fakat aksiyon potansiyeli kısa bir "latent dönem"den sonra oluşur. D noktasında, hem uyarı hem de akut yerel potansiyel daha da güçlüdür ve aksiyon potansiyeli çok daha kısa bir latent dönem sonrası oluşur.

Bu şekil gösteriyor ki, çok zayıf uyaranlar bile zarda yerel bir potansiyel değişikliğine yol açar, fakat aksiyon potansiyelinin başlayabilmesi için yerel potansiyelin eşik düzeye yükselmesi gerekir.

BİR AKSİYON POTANSİYELİNDEN SONRA YENİ BİR UYARANIN OLUŞMADIĞI "DUYARSIZ (REFRAKTER) DÖNEM"

Uyarılabilen bir lifte zar henüz bir aksiyon potansiyeli ile depolarize iken, yeni bir aksiyon potansiyeli oluşamaz. Bu kısıtlamanın nedeni, aksiyon potansiyeli başladıktan kısa bir süre sonra sodyum kanallarının (veya kalsiyum kanallarının veya her ikisinin) kapanmış olması ve bu kanallara bu noktada uygulanan uyarıcı sinyalin şiddeti ne olursa olsun inaktivasyon kapılarının açılmamasıdır. Bu kapıların tekrar açılması için tek koşul, zar potansiyelinin başlangıçtaki dinlenim zar potansiyeli seviyesine veya ona çok yakın bir değere dönmesidir. Daha sonra, saniyenin küçük bir bölümünde kanalların inaktivasyon kapıları açılır ve yeni bir aksiyon potansiyeli başlayabilir.

Güçlü bir uyaranla bile ikinci bir aksiyon potansiyelinin oluşturulmadığı bu süreye *mutlak duyarsız (refrakter) dönem* denir. Bu dönem kalın miyelinli sinir liflerinde yaklaşık 1/2500 saniyedir. Buradan, böyle bir lifin saniyede en çok yaklaşık 2500 sinyal taşıyabileceği kolayca hesaplanabilir.

Uyarılabilirliğin Baskılanması—"Stabilize Ediciler" ve Lokal Anestetikler

Sinirin uyarılabilirliğini artıran faktörlerin aksine *zar stabilize edici faktörler* adı verilen maddeler *zarın uyarılabilirliğini azaltırlar.* Örneğin, *hücredışı sıvıda yüksek bir kalsiyum iyon konsantrasyonu* bulunması zarın sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltarak, beraberinde zar uyarılabilirliğini azaltır. Bu nedenle, kalsiyum iyonlarına "stabilize edici" denir.

Lokal Anestetikler. En önemli stabilize ediciler arasında, klinikte lokal anestetik olarak kullanılan *prokain, tetrakain* gibi birçok madde vardır. Bunların çoğu doğrudan sodyum kanallarının aktivasyon kapılarının açılmasını çok zorlaştırarak zarın uyarılabilirliğini azaltırlar. *Aksiyon potansiyelinin gücü ile uyarılabilme eşiği* arasındaki oran ("güvenlik faktörü") 1,0'in altına inerse, uyarılabilme öylesine azalır ki, sinir uyarıları anesteziye edilmiş sinirleri boyunca ilerleyemez.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: Garland Science, 2014.

Bean BP: The action potential in mammalian central neurons. Nat Rev Neurosci 8:451, 2007.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. Physiol Rev 89:847, 2009.

Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function. Neuron 61:820, 2009.

Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. Physiol Rev 89:411, 2009.

Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al: Axon physiology. Physiol Rev 91:555, 2011.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG: The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. Nat Rev Neurosci 14:49, 2013.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels. Nat Rev Neurosci 10:475, 2009.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev 83:117, 2003.

Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. Nat Rev Neurosci 12:968, 2003.

Rasband MN: The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. Nat Rev Neurosci 11:552, 2010.

Ross WN: Understanding calcium waves and sparks in central neurons. Nat Rev Neurosci 13:157, 2012.

Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier. Curr Opin Neurobiol 16:508, 2006.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. Physiol Rev 88:1407, 2008.



İskelet Kasının Kasılması

Vücudun yaklaşık yüzde 40'ı iskelet kası, yüzde 10'u düz kas ve kalp kasıdır. Bütün bu farklı kas tiplerinde aynı kasılma prensiplerinin bazıları geçerlidir. Bu bölümde esas olarak iskelet kasının işlevi ele alınacaktır. Düz kasın özelleşmiş işlevleri Bölüm 8'de ve kalp kasınınki Bölüm 9'da tartışılacaktır.

İSKELET KASININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

İSKELET KASI LİFİ

Şekil 6-1 iskelet kasının organizasyonunu göstermektedir. Bütün iskelet kasları, çapı 10-80 mikrometre arasında değişen çok sayıda liften oluşmuştur. Yine **Şekil 6-1**'de gösterildiği ve aşağıdaki paragrafta tanımlandığı gibi, bu liflerin her biri daha küçük altbirimlerden meydana gelir.

Çoğu iskelet kasında her bir lif bütün kas boyunca uzanır; yaklaşık yüzde 2'si dışında, her bir lif genellikle orta bölgesine yakın yerde yerleşmiş tek bir sinir ucu tarafından inerve edilir.

Sarkolemma İskelet Kası Lifini Kaplayan İnce Bir Zardır. Sarkolemma, *plazma zarı* denilen gerçek bir hücre zarı ile birçok ince kollajen lif içeren ince bir polisakkarit tabakasından meydana gelen bir dış kılıftır. Kas lifinin her bir ucunda, sarkolemmanın bu yüzey tabakası bir tendon lifiyle kaynaşır. Tendon lifleri kas tendonlarını oluşturmak üzere demetler halinde toplanıp kemiğe bağlanırlar.

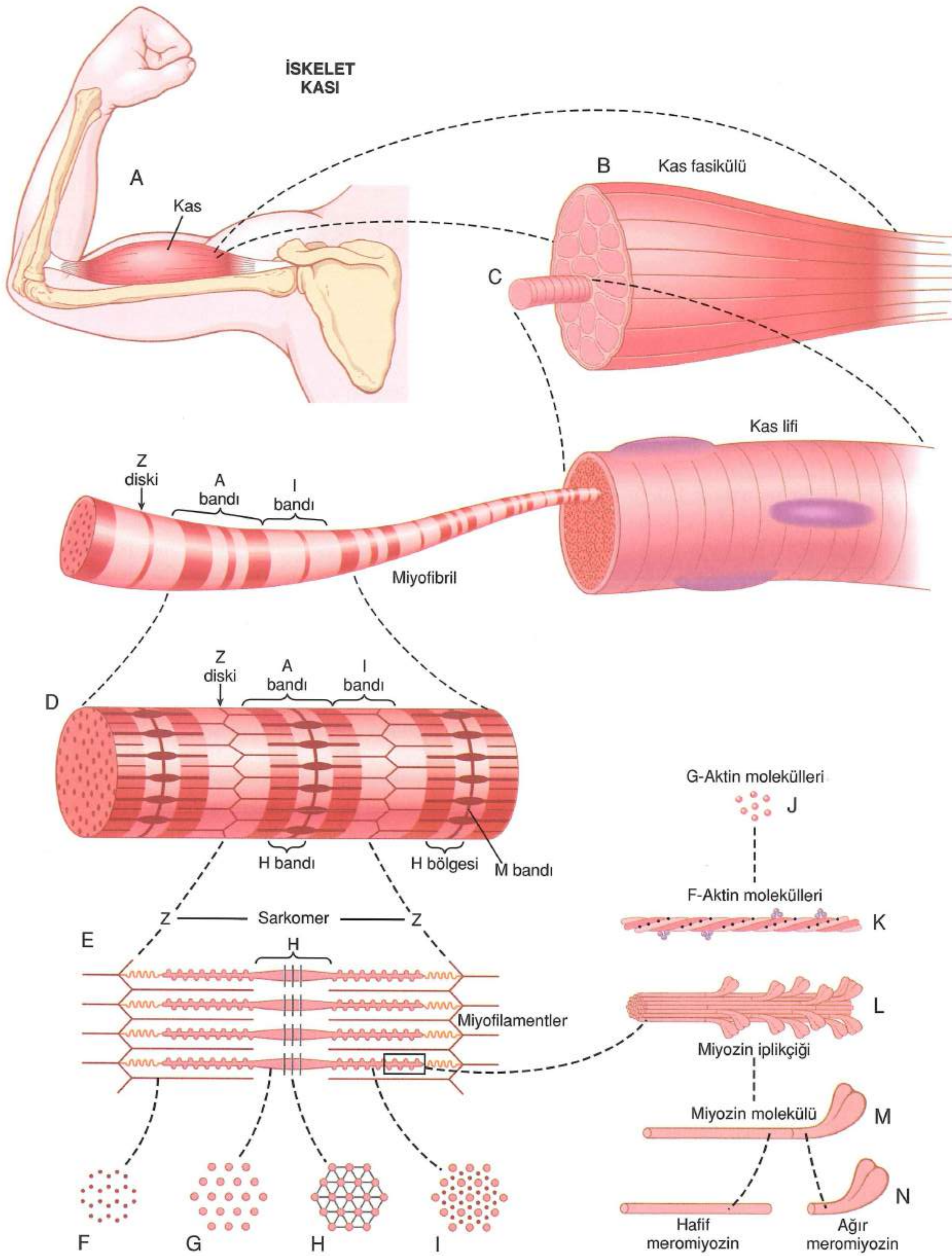
Miyofibriller Aktin ve Miyozin İplikçiklerinden Oluşurlar. Her kas lifi birkaç yüz ile birkaç bin arasında *miyofibril* içerir. Bunlar **Şekil 6-lC**'deki enine kesitte gösterilmiştir. Her miyofibril (**Şekil 6-1*D*** ve ***E***) yan yana yaklaşık 1500 *miyozin iplikçiği* ve 3000 *aktin iplikçiğinden* oluşmuştur. Bunlar kas kasılmasından sorumlu olan büyük polimerize proteinlerdir. Bu iplikçikler **Şekil 6-2**'de elektron mikroskopik görüntüde boyuna görülmektedir ve **Şekil 6-1**'de *E-L* arasında şematik olarak gösterilmiştir. Çizimdeki kalın iplikçikler *miyozin*, ince iplikçikler *aktin'dir.*

Şekil 6-1*E*'de gösterildiği gibi miyozin ve aktin iplikçiklerinin kısmen içice girmesi nedeniyle miyofibriller **Şekil 6-2**'de görüldüğü gibi birbirini izleyen koyu ve açık bantlar oluştururlar. Açık bantlar sadece aktin iplikçiklerini içerir ve *I bandı* adını alır, çünkü polarize ışığa *izotropiktirler.* Koyu bantlar miyozin iplikçiklerini ve aralarına giren aktin iplikçiklerinin uçlarını içerir. Koyu bantlara *A bandı* denir, çünkü polarize ışığa *anizotropiktirler.* Ayrıca miyozin iplikçiklerinin yan taraflarından çıkan küçük uzantılar **Şekil 6-1*E*** ve **6-1*L***'de görülmektedir. Bu uzantılar *çapraz köprülerdir.* Çapraz köprülerle aktin iplikçikleri arasındaki etkileşme kasılmaya neden olur.

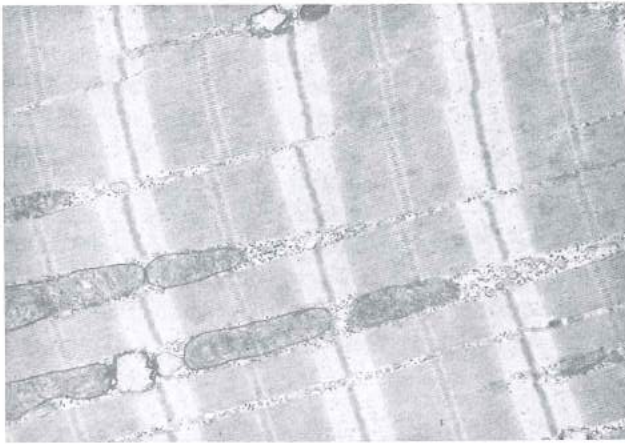
Şekil 6-l*E*'de ayrıca aktin iplikçiklerinin ucunun Z *disklerine* tutunduğu görülmektedir. Aktin iplikçikleri bu diskten her iki yöne doğru uzanarak miyozin iplikçiklerinin arasına girer. Aktin ve miyozin iplikçiklerinden farklı ipliksi proteinlerden oluşan Z diski, miyofibriller arasında enine uzanır ve kas lifi boyunca bir miyofibrili diğerine bağlar. Dolayısıyla, tek miyofibrilde olduğu gibi, bütün kas lifi boyunca da açık ve koyu bantlar görülür. Bu bantlar iskelet ve kalp kasına çizgili görünüm verirler.

İki Z diski arasında kalan miyofibril (veya tüm kas lifi) bölümüne *sarkomer* denir. Kas lifi kasıldığı zaman **Şekil 6-5**'in alt kısmında gösterildiği gibi, sarkomerin uzunluğu yaklaşık 2 mikrometredir. Bu boyda aktin iplikçikleri ile miyozin iplikçikleri tam üst üste gelir ve aktin iplikçiklerinin uçları tam birbiri üzerine gelmeye başlamaktadır. Daha sonra tartışıldığı gibi, sarkomer en büyük kasılma kuvvetini bu uzunlukta iken oluşturabilir.

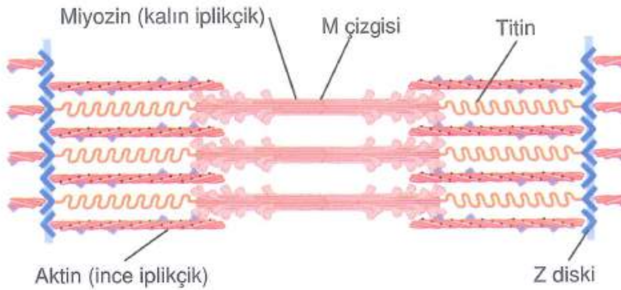
İpliksi Titin Molekülleri Miyozin ve Aktin Moleküllerini Bir Arada Tutar. Miyozin ve aktin iplikçikleri arasındaki yan yana ilişkiyi sağlayan *titin* adı verilen çok sayıda ipliksi protein molekülleridir (**Şekil 6-3**). Her bir titin molekülünün molekül ağırlığı yaklaşık 3 milyondur, bu nedenle vücuttaki en büyük protein moleküllerinden biridir. Ayrıca ipliksi yapıda olduğu için



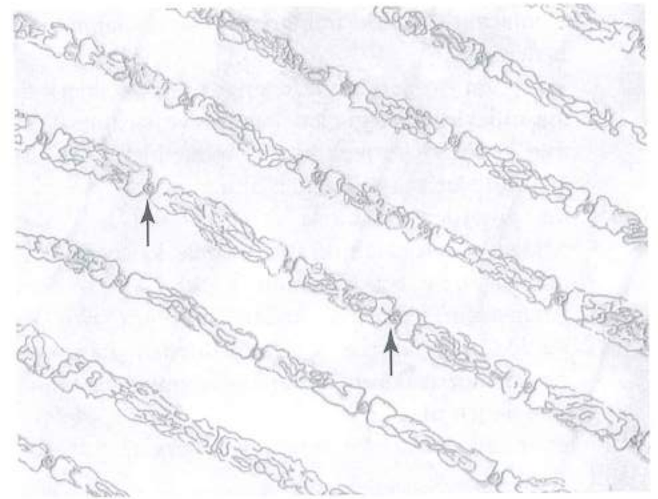
Şekil 6-1. Bütünden molekül düzeyine kadar iskelet kasının organizasyonu *F, G, H* ve *I* bu belirtilen düzeylerdeki enine kesitleridir.



Şekil 6-2. Aktin ve miyozin iplikçiklerinin detaylı organizasyonunu gösteren kas miyofibrillerinin elektron mikroskopta görüntüsü. Miyofibriller arasında uzanan mitokondrilere dikkat ediniz *(Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981).*



Şekil 6-3. Bir sarkomerde proteinlerin organizasyonu. Her bir titin molekülü *Z disk*inden *M çizgi*sine uzanır. Titin molekülünün bir bölümü miyozin kalın iplikçiği ile yakın ilişkidedir; bununla birlikte molekülün kalanı esnektir ve sarkomer kasılıp gevşerken boyu değişir.



Şekil 6-4. Hücredışı aralıklar ile miyofibriller arasında bulunan sarkoplazmik retikulum, miyofibrillere paralel bir longitudinal sistem şeklinde görülüyor. Enine kesitte elektriksel uyarının kas lifi içine iletilmesinde önemli olan T tübülleri de (*oklar* ile gösterilmiş) görülmektedir. *(Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981).*

çok esnektir. Bu esnek titin molekülleri, miyozin ve aktin iplikçiklerini yerlerinde tutan bir iskelet görevi yapar. Sarkomerin kasılma mekanizması bu sayede işleyecektir. Titin molekülünün bir ucu elastiktir ve Z diskine bağlıdır; sarkomer kasılıp gevşerken yay gibi davranarak boyunu değiştirir. Titin molekülünün diğer ucu miyozin kalın iplikçiklerine bağlıdır. Titin molekülü, sarkomerin kasılabilir iplikçiklerinin bölümlerinin başlangıçtaki yapımı için, özellikle miyozin iplikçikleri için, bir kalıp görevi görmektedir.

Sarkoplazma Miyofibriller Arasındaki Hücreiçi Sıvıdır. Her bir kas lifinin miyofibrilleri kas lifi içinde yan-yana asılı durumdadır. Miyofibriller arası boşluklar *sarkoplazma* denilen hücreiçi sıvısı ile doludur. Sarkoplazma sıvısı çok miktarda potasyum, magnezyum, fosfat ve çok sayıda protein yapıda enzimler içerir. Aynı zamanda miyofibrillere paralel olarak çok sayıda *mitokondri* bulunur. Mitokondri tarafından üretilen adenozin trifosfat (ATP) kasılabilir miyofibrillere büyük miktarda enerji sağlar.

Sarkoplazmik Retikulum İskelet Kasının Özelleşmiş Endoplazmik Retikulumudur. Her bir kas lifinin miyofibrillerini çevreleyen sarkoplazmadaki geniş retikulum, *sarkoplazmik retikulum* olarak adlandırılır (**Şekil 6-4**). Bölüm 7'de tartışıldığı gibi, bu retikulum kas kasılmasının kontrolünde kalsiyumu depolamak, salıvermek ve geri almak gibi çok önemli rolü olan özel bir organizasyona sahiptir. Kas liflerinin çok hızlı kasılan tipleri özellikle geniş sarkoplazmik retikulumlara sahiptir.

KAS KASILMASININ GENEL MEKANİZMASI

Kas kasılmasının başlangıç ve oluşum basamakları aşağıdaki sıra ile meydana gelir.

1. Bir aksiyon potansiyeli motor sinir boyunca kas liflerindeki sonlanmalarına kadar yayılır.
2. Her sinir ucundan sinir nörotransmiter olarak az miktarda *asetilkolin* salgılar.
3. Kas lifinin zarında bölgesel bir alanda etki gösteren asetilkolin, zarda bulunan "asetilkolin-kapılı" katyon kanallarını açar.
4. Asetilkolin-kapılı kanalların açılması kas lifinin zarından çok miktarda sodyum iyonunun içeri girmesini sağlar. Bu etki, voltaj-kapılı sodyum kanallarının açılmasına yol açan bölgesel bir depolarizasyona sebep olur ve kas lifinin zarında bir aksiyon potansiyelini başlatır.
5. Aksiyon potansiyeli sinir zarında ilerlediği gibi kas lifi zarı boyunca da yayılır.
6. Aksiyon potansiyeli kas lifinin zarını depolarize eder ve kas lifinin merkezine doğru yayılarak, sarkoplazmik retikulumda depolanmış olan kalsiyum

iyonlarının büyük miktarlarda serbestlenmesine neden olur.

7. Kalsiyum iyonları aktin ile miyozin iplikçiklerinin arasındaki çekici güçleri başlatır ve kasılma işlemini gerçekleştirmek üzere iplikçiklerin birbiri üzerinde kaymasına neden olur.
8. Bir saniyeden daha kısa bir süre sonra, kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikuluma kalsiyum zar pompası ile geri pompalanır. Yeni bir kas aksiyon potansiyeli gelinceye kadar kalsiyum iyonları burada depolanırlar; miyofibrillerden kalsiyum iyonlarının uzaklaştırılması kasılmanın sona ermesine neden olur.

Şimdi kas kasılması işleminin moleküler düzeyde işleyişini tanımlayalım.

KAS KASILMASININ MOLEKÜL DÜZEYİNDE MEKANİZMASI

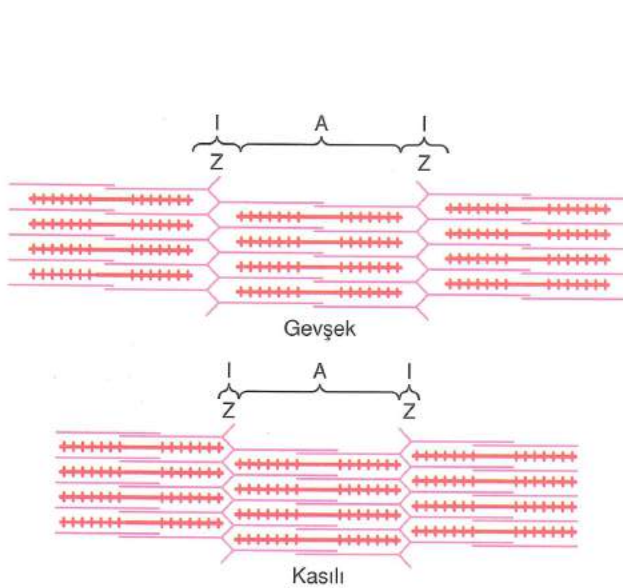
Kas Kasılması Kayan İplikçikler Mekanizması ile Oluşur. **Şekil 6-5** kas kasılmasının temel mekanizmasını göstermektedir. Üstte sarkomerin gevşek durumu, altta kasılmış durumu görülmektedir. Gevşek durumda, iki ardışık Z diskinden çıkan aktin iplikçiklerinin uçları, belli belirsiz birbiri üstüne binmeye başlamıştır. Buna karşılık, kasılı durumda ise aktin iplikçikleri miyozin iplikçikleri arasında ortaya doğru çekilmiş; dolayısıyla uçları olabilecek en yüksek oranda üstüste binmiştir. Z diskleri de, aktin iplikçikleri tarafından miyozin iplikçiklerinin uçlarına kadar çekilmiştir. Yani, kas kasılması *kayan iplikçikler mekanizmasıyla* oluşur.

Aktin iplikçiklerini miyozin iplikçikleri arasında içe doğru kaydıran nedir? Bunu, miyozin iplikçiklerinin çapraz köprüleri ile aktin iplikçiklerinin etkileşimi sonucunda oluşturulan kuvvetler yaratır. İstirahat koşullarında bu güçler inaktiftir. Ancak bir aksiyon potansiyelinin kas lifinin zarında yayılması sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu hızla myofibrillere serbestlemesine neden olur. Bu kalsiyum iyonları miyozinle aktin iplikçikleri arasındaki güçleri aktive eder ve kasılma başlar. Fakat, kasılma işleminin gerçekleşebilmesi için enerji de gerekir. Bu enerji ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilir; bu sırada gerekli enerjiyi serbestlemek üzere ATP ADP'ye dönüşür, İleriki birkaç bölümde, kasılmanın molekül düzeyindeki süreçleri açıklanmıştır.

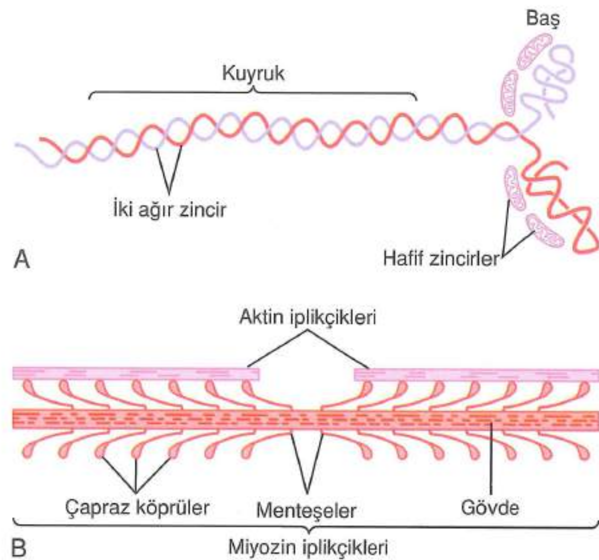
KASILABİLİR İPLİKÇİKLERİN MOLEKÜL DÜZEYİNDE ÖZELLİKLERİ

Miyozin İplikçikleri Birçok Miyozin Molekülünden Oluşur. **Şekil 6-6*A***'da gösterildiği gibi, her bir miyozin molekülünün molekül ağırlığı yaklaşık 480.000'dir. **Şekil 6-6*B*** ise, miyozin iplikçiklerini oluşturan çok sayıda molekülün organizasyonunu ve bu iplikçiklerin bir tarafta iki aktin iplikçiklerinin uçlarıyla etkileşimini göstermektedir.

Miyozin molekülü (**Şekil 6-6A**) herbirinin molekül ağırlığı 200.000 kadar olan iki *ağır zincir* ile molekül ağırlıkları 20.000 olan dört *hafif zincir* olmak üzere altı polipeptit zincirinden oluşur. İki ağır zincir bir çift sarmal oluşturmak üzere birbiri etrafına spiral olarak sarılır. Miyozin molekülünün bu sarmalına *kuyruk* adı verilir. Bu zincirlerden herbirinin bir ucu karşılıklı olarak kıvrılarak miyozin *başı* denilen globüler polipeptit yapıyı meydana getirir. Dolayısıyla, çift sarmal miyozin molekülünün bir ucunda iki serbest baş vardır. İki tanesi birer başa ait olmak üzere, dört hafif zincir de miyozin başının



Şekil 6-5. Bir miyofibrilin gevşek ve kasılı durumları (*üstte*). Aktin filamentinin (*pembe*) miyozin filamentleri (*kırmızı*) arasındaki boşluklara kayması ve (*altta*) Z disklerini birbirine doğru çekmesi görülmektedir.



Şekil 6-6. *A*, Miyozin molekülü. *B*, Çok sayıda miyozin molekülünün bir araya gelmesi miyozin iplikçiğini oluşturur. Ayrıca binlerce çapraz köprü ve çapraz köprü başları ile komşu aktin iplikçiklerinin arasındaki etkileşim görülmektedir.

parçasıdır. Bu hafif zincirler kas kasılması sırasında başın işlevini kontrol etmeye yardım eder.

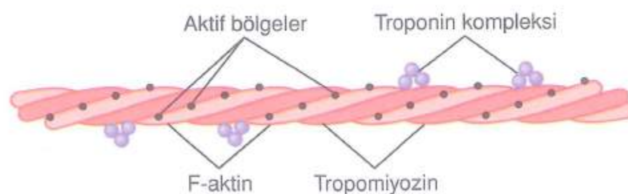
Miyozin iplikçikleri 200 veya daha fazla miyozin molekülünden oluşmuştur. Bu iplikçiklerden birinin orta kısmı **Şekil 6-6B**'de gösterilmiştir. Miyozin molekülünün kuyrukları demet halinde toplanarak iplikçiklerin *gövdesini* oluşturmaktadır; çok sayıda baş ise gövdeden dışarı doğru sarkmıştır. Ayrıca, her miyozin molekülünün gövde kısmı başla beraber yana doğru uzanır ve şekilde görüldüğü gibi, başı vücuttan uzatan bir *kol* oluşturur. Dışarı doğru uzanan kollar ve başlar birlikte *çapraz köprü* olarak adlandırılır. Her çapraz köprünün *menteşe* denilen, biri kolun miyozin iplikçiklerden ayrıldığı, diğeri başın kolla birleştiği yer olmak üzere iki noktası bükülebilir özelliktedir. Bu menteşeli kollar başların miyozin iplikçiklerden gövdesinden dışarı doğru uzaklaşmasını veya gövdeye doğru yaklaştırılmasını sağlar. Menteşeli başlar daha sonra kasılma olayına katılırlar. Bu mekanizma sonraki bölümlerde tartışılacaktır.

Her bir miyozin iplikçiğinin toplam uzunluğu değişmez ve tam olarak 1,6 mikrometredir. Miyozin iplikçiklerinin merkezinde 0,2 mikrometrelik bir mesafede çapraz köprü başlarının bulunamadığına dikkat ediniz; çünkü menteşeli kollar merkezden uzaklaşarak uzanırlar.

Ayrıca, miyozin iplikçikliği kendi etrafında döner ve her çapraz köprü çifti bir önceki çiftten eksensel olarak 120 derece yer değiştirir. Bu durum çapraz köprülerin iplikçiklerinden etrafında her yönde uzanmasını sağlar.

Miyozin Başının Adenozin Trifosfataz Aktivitesi. Miyozin başının kas kasılması için temel olan diğer bir özelliği *adenozin trifosfataz (ATPaz) enzimi* olarak işlev görmesidir. İleride açıklanacağı gibi, bu özellik başın ATP'yi yıkmasını ve ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilen enerjiyi kasılma işlemi için kullanmasını sağlar.

Aktin İplikçikleri Aktin, Tropomiyozin ve Troponinden Oluşur. Aktin iplikçiklerinin omurgası, **Şekil 6-7**'de daha açık renkli iki lif şeklinde gösterilen çift-sarmal *F-aktin protein molekülüdür.* Bu iki lif miyozin molekülündekine benzer şekilde sarmal yapar.



Şekil 6-7. Aktin iplikçiği, iki *F-aktin* molekülünün çift sarmalı ve aktin iplikçikleri arasındaki oluklara yerleşmiş iki *tropomiyozin* molekülünden oluşur. Her tropomiyozin molekülünün bir ucuna kasılmayı başlatan *troponin* kompleksi tutunmuştur.

Çift F-aktin sarmalındaki liflerden her biri, molekül ağırlığı yaklaşık 42.000 olan polimerize *G-aktin moleküllerinden* oluşmuştur. Her G-aktin molekülüne bir ADP molekülü tutunmuştur. Bu ADP moleküllerinin, kas kasılması sırasında aktin iplikçiklerinin miyozin iplikçiklerinin çapraz köprüleriyle etkileştiği aktif bölgeler olduğu düşünülmektedir. Çift sarmalın iki F-aktin iplikçiği üzerindeki aktif bölgeleri, aktin iplikçiği boyunca yaklaşık her 2,7 nanometrede bir aktif bölge bulunacak şekilde çakışmayacak biçimde yerleşmiştir.

Her aktin iplikçiği yaklaşık 1 mikrometre uzunluğundadır. **Şekil 6-5**'te görüldüğü gibi, aktin iplikçiklerinin tabanları Z disklerinin içine kuvvetle sokulmuştur, diğer uçlar her iki yönde çıkıntı yaparak miyozin moleküllerinin arasındaki boşluklara doğru uzanırlar.

Tropomiyozin Molekülleri. Aktin iplikçikleri *tropomiyozin* adı verilen farklı bir proteini de içerir. Her tropomiyozin molekülünün molekül ağırlığı 70.000 ve uzunluğu 40 nanometredir. Bu moleküller F-aktin sarmalının kenarları etrafına spiral olarak sarılmıştır. Dinlenme durumunda tropomiyozin molekülleri aktin iplikçiklerinin aktif bölgelerini kapatır; dolayısıyla aktin ile miyozin arasında kasılmaya neden olacak çekim engellenmiş olur.

Troponin ve Kas Kasılmasındaki Rolü. Tropomiyozin moleküllerinin yanları boyunca aralıklı olarak yer alan *troponin* adı verilen bir başka protein daha vardır. Bunlar gerçekte, her biri kas kasılmasının kontrolünde özgül bir rol oynayan, gevşek şekilde bağlı bulunan üç protein altbiriminden oluşmuş komplekslerdir. Arabirimlerden biri (troponin I) aktin için, diğeri (troponin T) tropomiyozin için, üçüncü (troponin C) ise kalsiyum iyonları için kuvvetli afiniteye sahiptir. Bu kompleksin tropomiyozini aktine bağladığı düşünülür. Troponinin kalsiyum iyonlarına kuvvetli afinitesinin, sonraki bölümde açıklandığı gibi, kasılma işlemini başlattığına inanılır.

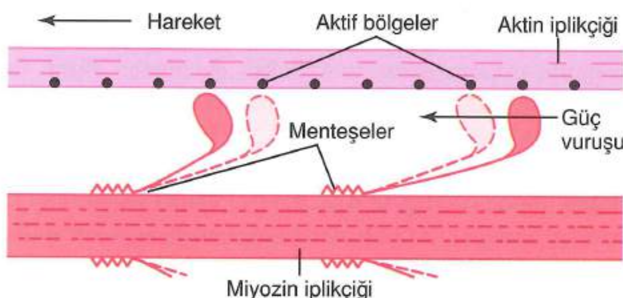
Bir Miyozin İplikçiğinin, İki Aktin İplikçiğinin ve Kalsiyum İyonlarının Kasılmayı Sağlayan Etkileşimi

Aktin İplikçiklerinin Troponin-Tropomiyozin Kompleksi ile İnhibisyonu. Troponin-tropomiyozin kompleksi olmadığı zaman saf aktin iplikçikleri, magnezyum iyonları ve ATP varlığında, hemen ve kuvvetle miyozin moleküllerinin başlarına bağlanır. Aktin iplikçiklerine troponin-tropomiyozin kompleksi eklenirse, aktin ile miyozin arasında bağlanma oluşmaz. Dolayısıyla, gevşek durumdaki kasta normal aktin iplikçikleri üzerindeki aktif bölgelerin troponin-tropomiyozin kompleksi tarafından inhibe edildiğine veya fiziksel olarak kapatıldığına inanılır. Sonuçta, bu bölgeler kasılma için miyozin iplikçiklerinin başlarına tutunamaz. Kasılmanın gerçekleşebilmesi için troponin-tropomiyozin kompleksinin inhibitör etkisi engellenmelidir.

Aktin İplikçiğinin Kalsiyum İyonlarıyla Aktivasyonu. Büyük miktarda kalsiyum iyonlarının varlığında, troponin-tropomiyozinin aktin iplikçikleri üzerindeki inhibitör etkisi kendiliğinden baskılanır. Bunun mekanizması bilinmemekle birlikte şöyle düşünülmektedir: Kalsiyum iyonları, her biri dört kalsiyum iyonuna kuvvetle bağlanabilen troponin-C molekülleri ile birleştiğinde, troponin kompleksi biçim değişikliğine uğrar. O da tropomiyozin molekülüne uyguladığı kuvvetle onu iki aktin iplikçiği arasındaki oluğa hareket ettirir. Bu hareket aktinin aktif bölgelerini açığa çıkarır. Böylece aktif bölgeler miyozin başlarıyla etkileşir ve kasılma olayı ilerler. Bu hipotezden ibaret bir mekanizma da olsa, troponin-tropomiyozin kompleksi ile aktin arasındaki normal ilişkinin kalsiyum iyonları ile değiştiğini ve bu yeni durumun kasılmaya neden olduğuna vurgulamaktadır.

"Aktifleşmiş" Aktin İplikçikleri İle Miyozin Çapraz Köprüleri Arasındaki Etkileşim—Kasılmanın "Boyunca Yürüme" Teorisi. Aktin iplikçikleri kalsiyum iyonları ile aktifleştiği anda, miyozin iplikçiklerinin çapraz köprü başları aktin iplikçiklerinin aktif bölgelerine çekilir ve bu da bir şekilde kasılmaya neden olur. Çapraz köprüler ile aktin arasındaki etkileşimin tam olarak nasıl kasılmaya neden olduğu hala kısmen teorik olsa da, kasılmanın *"boyunca-yürüme"* (veya *"dişli çark"* teorisi) adlı hipotez için oldukça fazla kanıt vardır.

Şekil 6-8 kasılma için varsayılan "boyunca-yürüme" mekanizmasını göstermektedir. Bu şekil iki çapraz köprü başının aktin iplikçiklerinin aktif bölgeleri ile birleşmesini ve ayrılmasını göstermektedir. Baş bir aktif bölgeye tutununca, bu bağlanma baş ile çapraz köprünün kolu arasındaki molekül içi kuvvetlerde belirgin değişikliğe neden olur. Kuvvetlerdeki bu yeni düzenlenme, başın kola doğru eğilmesine ve aktin iplikçiklerini beraberinde çekmesine neden olur. Başın eğilmesine *güç vuruşu* denir. Eğilmeden hemen sonra, baş otomatik olarak aktif bölgeden uzaklaşır ve uzamış pozisyonuna döner. Bu pozisyonda, baş aktin iplikçikleri boyunca daha ilerideki yeni bir aktif bölgeyle birleşir; yeni bir güç vuruşu yapmak için baş yeniden eğilir ve aktin iplikçikleri bir adım daha hareket eder. Dolayısıyla, çapraz köprü başlarının ileri geri eğilerek aktin iplikçikleri boyunca adım adım yürümesi, aktin iplikçiklerinin uçlarını miyozin iplikçiklerinin ortasına doğru çeker.

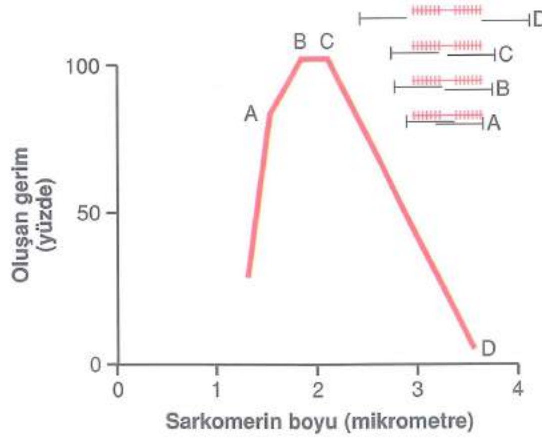


Şekil 6-8. Kas kasılmasının "boyunca-yürüme" mekanizması.

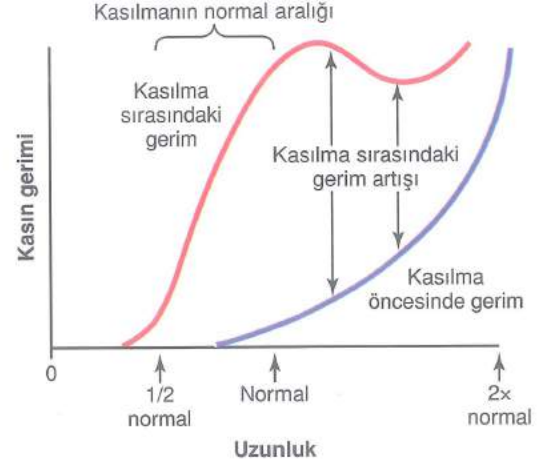
Çapraz köprülerin her birinin bağımsız olarak davrandığına, devamlı tekrarlanan bir döngü içinde tutunmanın ve çekmenin gerçekleştiğine inanılır. Dolayısıyla, herhangi bir zamanda aktin iplikçiklerine bağlanan çapraz köprü sayısı ne kadar fazla ise, teorik olarak kasılma kuvveti de o kadar fazla olur.

Kasılma İçin Enerji Kaynağı Olarak ATP—Miyozin Başlarının Hareketindeki Kimyasal Olaylar. Kas kasıldığında bir iş yapılır ve enerji gerekir. Kasılma işlemi sırasında büyük miktarda ATP, ADP'ye yıkılır. Kas tarafından yapılan iş ne kadar büyükse, yıkılan ATP miktarı da o kadar fazladır, buna *Fenn etkisi* denir. Bu olaylar dizisinin şu şekilde oluştuğu düşünülmektedir:

1. Kasılma başlamadan önce, çapraz köprü başları ATP ile bağlanır. Miyozin başının ATPaz aktivitesi ile ATP hemen yıkılır; fakat yıkım ürünleri olan ADP ve fosfat iyonu başa bağlı kalır. Bu durumda başın biçimi dikey olarak aktin iplikçiklerine doğru uzanmakla birlikte henüz aktine bağlanmamıştır.
2. Troponin-tropomiyozin kompleksine kalsiyum iyonları bağlandığında, aktin iplikçiği üzerindeki aktif bölgeler açılır ve miyozin başları **Şekil 6-8**'de görüldüğü gibi buralara bağlanır.
3. Çapraz köprünün başının aktin iplikçiklerinin aktif bölgesine bağlanması, başın biçimsel değişikliğe uğrayarak çapraz köprünün koluna doğru eğilmesine neden olur ve aktin iplikçiklerini çekmek için *güç vuruşunu* sağlar. ATP molekülü daha önceden yıkıldığında, miyozin başında oluşan şekilsel değişiklik sonucunda depolanan enerji, "kurulmuş" bir yay gibi güç vuruşunu aktive eder.
4. Çapraz köprünün başı eğildiği zaman, daha önce başa bağlı halde bulunan ADP ve fosfat serbestleşir. ADP'nin serbetlendiği yere yeni bir ATP molekülü bağlanır. Yeni ATP'nin bağlanması başın aktinden ayrılmasına neden olur.
5. Baş aktinden ayrıldıktan sonra yeni bir ATP molekülü yıkılarak yeni döngüyü başlatır. Bu da yeni bir güç vuruşunun ortaya çıkmasına yol açar. Yani, enerji tekrar başı dikey pozisyonunda "kurar" ve yeni bir güç vuruşu döngüsüne başlamak üzere hazır hale getirir.



Şekil 6-9. Tam kasılmış tek bir sarkomer için boy-gerim şekli, uzunluğu 2,0-2,2 olan bir sarkomerin maksimum kasılma kuvvetini göstermektedir. Sağ üstte A noktasından D noktasına kadar değişik sarkomer uzunluklarında aktin ve miyozin iplikçiklerinin göreceli pozisyonları görülmektedir. *(Gordon AM, Huxley AF ve Julian FJ: The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J. Physiol., 171: 28P, 1964'den modifiye edilmiştir:).*



Şekil 6-10. Kas kasılmasının öncesinde ve kasılma sırasında kas boyunun gerim ile ilişkisi.

6. Yıkılan ATP'den depoladığı enerji ile kurulmuş halde bulunan baş, yeni bir aktif aktin iplikçik bölgesi ile bağlandığı zaman yeniden güç vuruşu yapar.

Böylece, aktin iplikçikleri Z zarını miyozin iplikçiklerinin uçlarına çekinceye kadar veya kastaki yük daha fazla çekimin mümkün olmayacağı duruma gelene kadar işlem tekrar tekrar gerçekleşir.

KASILAN KASTA GERİMİ AKTİN VE MİYOZİN İPLİKÇİKLERİNİN ÜSTÜSTE BİNME MİKTARI BELİRLER

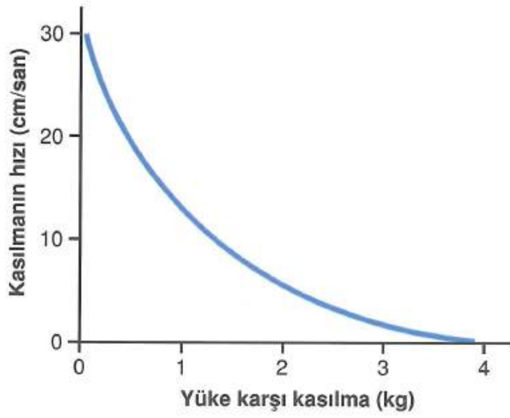
Şekil 6-9 sarkomer boyunun ve miyozin-aktin iplikçiklerinin üstüste binme derecesinin, kasılan kas lifi tarafından oluşturulan aktif gerime etkisini göstermektedir. Şekilde miyozin ve aktin iplikçiklerinin farklı sarkomer boylarındaki üstüste binme dereceleri görülmektedir. Şekildeki D noktasında aktin, miyozini örtmeden miyozin iplikçiklerinin uçlarına kadar çekilmiştir. Bu noktada aktif kas tarafından oluşturulan gerim sıfırdır. Daha sonra sarkomer kısaldıkça ve aktin iplikçikleri miyozin iplikçikleri ile üstüste bindikçe, sarkomerin boyu yaklaşık 2,2 mikrometreye düşene kadar gerim giderek artar. Bu noktada, aktin iplikçiği miyozin iplikçiğinin bütün çapraz köprüleriyle üstüste binmiştir, fakat henüz miyozin iplikçiğinin ortasına ulaşmamıştır. Daha ileriki kısalmalarla sarkomer boyu 2 mikrometre olana kadar (B noktası) tam gerim devam eder. Bu noktada iki aktin iplikçiğinin uçları birbirinin ve miyozin iplikçiklerinin üstüne binmeye başlar. Sarkomer boyu 2 mikrometreden 1,65 mikrometreye doğru düştükçe, A noktasında kasılma kuvveti hızla düşer. Bu noktada sarkomerin iki Z diski miyozin iplikçiklerinin uçlarına dayanır. Daha sonra, sarkomerin boyunu kısaltan kasılma devam ettikçe, miyozin iplikçiklerinin uçları bükülür ve şekilde görüldüğü gibi kasılmanın kuvveti sıfıra yaklaşır, fakat bu sırada sarkomer en kısa uzunluğunda kasılmıştır.

Sağlam Bütün Kasta Kas Boyunun Kasılma Kuvvetine Etkisi. **Şekil 6-10**'un üstteki eğrisi Şekil 6-9'dakine benzer, fakat Şekil 6-10'da tek bir kas lifi yerine sağlam bütün bir kastaki gerimi gösterilmektedir. Bütün halindeki kasın içinde çok miktarda bağ dokusu vardır; ayrıca kasın değişik kısımlarındaki sarkomerler aynı miktarlarda kasılmazlar. Dolayısıyla, **Şekil 6-10**'da gösterildiği gibi eğri, kısmen tek kas lifi için gösterilenden farklı boyutlara sahip olmakla birlikte *kasılmanın normal aralığındaki* eğim ile benzer şekli sergiler.

Şekil 6-10'da kas *istirahat* boyunda iken yani sarkomerin boyu yaklaşık 2 mikrometre iken, uyarıldığında en yüksek kasılma kuvveti ile kasılır. *Aktif gerim* olarak adlandırılan kasılma esnasında oluşan gerim *artışı*, kas normal boyunun üstünde gerildiği zaman -sarkomer boyu 2,2 mikrometreden büyük olduğunda- azalır. Bu olay, normal kas uzunluğundan büyük olduğunda, şekilde ok boyunda kısalma ile gösterilmiştir.

Kasılma Hızının Yükle İlişkisi

İskelet kası yüke karşı kasılmadığı zaman oldukça hızlı kasılır; ortalama bir kas yaklaşık 0,1 saniyede tam kasılma durumuna geçer. Yük uygulandığında, **Şekil 6-11**'de görüldüğü gibi, yük arttıkça kasılma hızı azalır. Yük kasın oluşturabileceği en yüksek kuvvete eşit olacak şekilde arttığı zaman kasılma hızı sıfır olur; kas lifinin aktivasyonuna rağmen kasılma oluşmaz.



Şekil 6-11. Sekiz santimetre uzunluğunda 1 santimetre kare enine kesitindeki iskelet kasında yükün kasılma hızı ile ilişkisi.

Yükle kasılma hızının azalmasının nedeni, kasılan kastaki yükün kas kasılması sırasında gelişen kasıcı kuvvete zıt yönde kuvvet oluşturmasıdır. Dolayısıyla, kısalma hızını oluşturacak net kuvvet buna bağlı olarak azalır.

KAS KASILMASININ ENERJİ KULLANIMI ÖZELLİKLERİ

KAS KASILMASI SIRASINDA İŞ ÜRETİMİ

Kas bir yüke karşı kasıldığında iş yapar. Bu *enerjinin* kastan, dış yüke aktarıldığı anlamına gelir; örneğin bir cismi daha yükseğe kaldırmak veya hareket ettirmek için direnci yenmek gibi.

Matematiksel olarak iş aşağıdaki denklemle tanımlanır:

$$W = L \times D$$

Denklemde W yapılan iş, L yük ve D yükün hareket mesafesidir. İşi gerçekleştirmek için gereken enerji, bir sonraki bölümde tanımlandığı gibi, kasılma sırasında kas hücrelerinde meydana gelen kimyasal reaksiyonlardan elde edilir.

KASIN KASILMASI İÇİN ÜÇ ENERJİ KAYNAĞI

Kasın kasılması için gerekli enerjinin çoğu çapraz köprülerin aktin iplikçiklerini çektiği boyunca-yürüme mekanizmasını gerçekleştirmek için kullanılır; fakat az miktarı (1) kasılmadan sonra kalsiyumu sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalamak ve (2) kas lifinde aksiyon potansiyelinin yayılması için uygun iyon ortamını devam ettirmek üzere kas lifi zarında sodyum ve potasyum iyonlarını pompalamak için kullanılır.

Kas lifinde mevcut olan yaklaşık 4 milimolarlık ATP konsantrasyonu, tam kasılmayı ancak 1-2 saniye sürdürebilir. ATP, ADP'ye ayrılarak kas lifinin kasılmayla ilgili birimlerine enerjiyi aktarır. Daha sonra Bölüm 2'de anlatıldığı gibi, kasın kasılmasının sürdürülmesi için, ADP saniyeden kısa bir sürede yeni ATP oluşturmak üzere yeniden fosforile edilir. Bu yeniden fosforilasyon için üç enerji kaynağı vardır.

ATP'yi yeniden oluşturmak için kullanılan ilk enerji kaynağı ATP'dekine benzer bir yüksek enerjili fosfat bağı taşıyan *fosfokreatindir.* Fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağı, Bölüm 68 ve 73'de daha ayrıntılı tartışıldığı gibi, ATP'dekinden biraz daha fazla miktarda serbest enerjiye sahiptir. Fosfokreatinin yıkılması ile açığa çıkan enerji, yeni bir ATP oluşturmak üzere bir fosfat iyonunun ADP'ye bağlanmasını sağlar. Bununla birlikte, kas lifinde toplam fosfokreatin miktarı da az olup ATP'nin ancak beş katı kadardır. Dolayısıyla, kasta depolanmış ATP ve fosfokreatinin toplam enerjisi, maksimum derecede kas kasılmasını sadece 5-8 saniye sürdürebilir.

ATP ve fosfokreatini yeniden oluşturmak için kullanılan ikinci önemli enerji kaynağı, kas hücrelerinde depolanmış olan *glikojenin* "glikoliz"idir. Glikojenin pirüvik asit ve laktik asite hızlı yıkımı sonucunda açığa çıkan enerji ADP'yi ATP'ye dönüştürür. ATP daha sonra doğrudan kas kasılmasını enerjilendirmek veya fosfokreatin depolarını yeniden oluşturmak için kullanılır.

Bu glikoliz mekanizması iki açıdan önemlidir. Birincisi, glikolitik reaksiyonlar oksijen olmasa da meydana gelir; dolayısıyla oksijen sağlanamadığı zaman da kas kasılması birçok saniyeler ve bazen bir dakikadan daha uzun süre boyunca devam ettirilebilir. İkincisi, glikolitik işlemle ATP oluşma hızı, hücresel besinlerin oksijenle reaksiyona girmesi sonucu oluşan ATP'nin yapım hızından yaklaşık 2,5 kat daha fazladır. Ancak, kas hücresinde çok fazla glikoliz ürünü birikmesi nedeniyle, glikoliz tek başına maksimum kas kasılmasını yaklaşık 1 dakika kadar sürdürebilir.

Üçüncü ve son enerji kaynağı *oksidatif metabolizmadır.* Bu, oksijenin glikoliz son ürünleri ve çeşitli hücresel besin maddeleri ile reaksiyona girerek ATP oluşturması demektir. Kas tarafından uzun süreli kasılmada kullanılan enerjinin yüzde 95'inden fazlası bu kaynaktan elde edilir. Kullanılan besin maddeleri karbonhidratlar, yağlar ve proteindir. Çok uzun süreli maksimum derecede kas aktivitesinde enerjinin büyük kısmı yağlardan elde edilir. Ancak, 2-4 saat süren kas aktivitesi için enerjinin en az yarısı depolanmış karbonhidratlardan gelir.

Bu enerji kullanım süreçlerinin detaylı mekanizmaları Bölüm 67 ile 72 arasında tartışılmıştır. Ayrıca, değişik spor branşlarındaki enerji serbestleyen farklı mekanizmaların önemi Bölüm 84'de spor fizyolojisinde tartışılmıştır.

Kas Kasılmasının Verimliliği. Bir makina veya motorun verimliliği enerji girdisinin ısıya değil, işe çevrilen yüzdesi olarak hesaplanır. En iyi koşullarda bile kasta enerji girdisinin (besinlerdeki kimyasal enerji) yüzde 25'den azı işe çevrilebilir; geri kalanı ısıya dönüşür. Bu düşük verimliliğin nedeni, besin maddelerindeki enerjinin yaklaşık yarısının ATP oluşumu sırasında kaybedilmesidir. Sonrasında da, ATP'deki enerjinin sadece yüzde 40-45'i işe çevrilebilir.

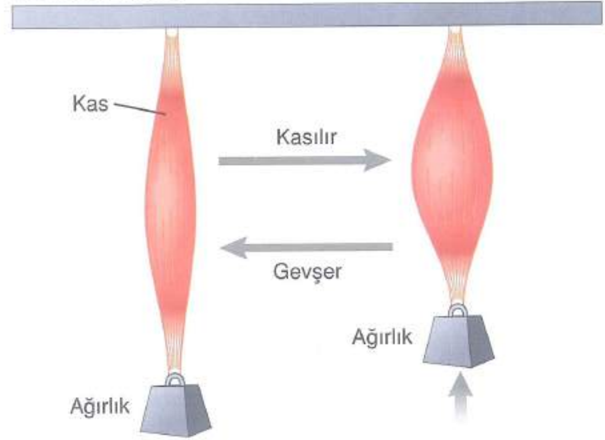
Kas ancak orta hızda kasıldığı zaman maksimum verim elde edilebilir. Kas yavaşça veya herhangi bir hareket olmaksızın kasılırsa, iş yapılmamasına veya az iş yapılmasına karşın küçük miktarlarda ısı açığa çıkar. Bu suretle verimlilik sıfıra kadar azalır. Diğer taraftan, kasılma çok hızlı ise, enerjinin büyük kısmı kastaki viskoz sürtünmeyi yenmek için kullanılır, bu da kasılmanın verimliliğini azaltır. Basitçe, maksimum verimlilik, kasılma hızı maksimumun yaklaşık yüzde 30'unda iken meydana gelir.

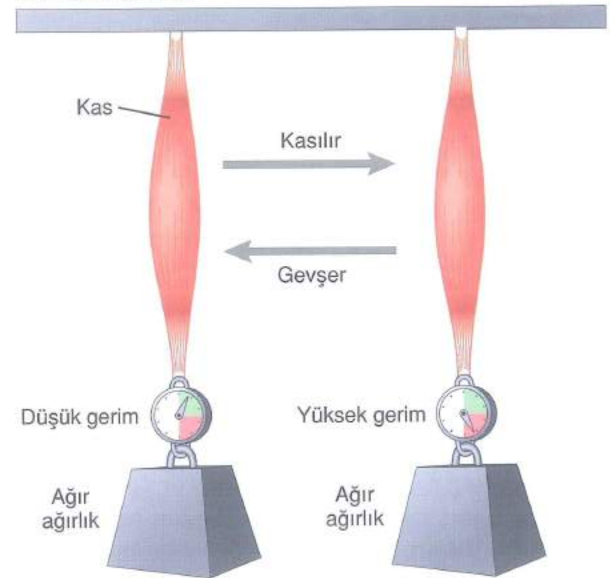
TÜM KASIN KASILMA ÖZELLİKLERİ

Kas kasılmasının birçok özelliği tek *kas sarsıları* oluşturarak gösterilebilir. Bunun için bir kasın siniri elektriksel olarak uyarılarak veya kasın kendisine kısa süreli elektriksel uyarı verilerek saniyenin bölümleri içinde sonlanan tek bir kasılma oluşturulur.

İzometrik Kasılmada Kas Boyu Kısalmazken, İzotonik Kasılmada Kas Boyu Kısalır, Gerim Sabittir. Kasın kısalmadan kasılmasına *izometrik*, kastaki gerim sabit kalıp kısalarak kasılmasına *izotonik* kasılma denir. İki tip kas kasılmasını kaydeden sistemler **Şekil 6-12**'de gösterilmiştir.

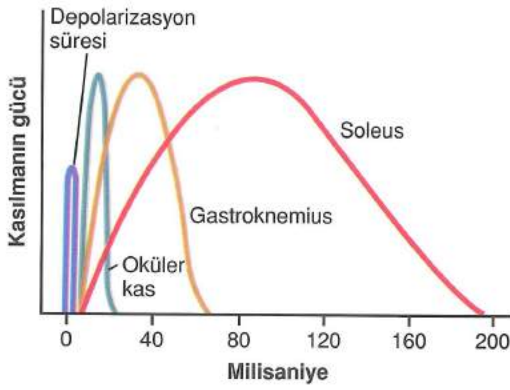
Şekil 6-12'nin altında görüldüğü gibi, izometrik sistemde kas bir kuvvet transdüserine karşı boyunu kısaltmadan kasılır. Aynı şeklin üstünde bir ağırlık kaldıran kas olarak gösterilen izotonik sistemde ise, kas sabit bir yüke karşı kısalır. İzotonik kasılmanın özellikleri yüke olduğu kadar yükün eylemsizliğine de bağlıdır. Buna karşın izometrik sistem ise yükün eylemsizliğinden bağımsız kasın kasılma kuvvetindeki değişiklikleri tam manasıyla kaydeder. Dolayısıyla, izometrik sistem sıklıkla değişik kas tiplerinin işlevsel özellikleri karşılaştırılırken kullanılır.





Şekil 6-12. Kas kasılmasını kaydetmek için izometrik ve izotomik sistemler. İzotonik kasılma, kas kasılmasının gücü yükten fazla olduğunda meydana gelir ve kasılma sırasında kastaki gerim sabit kalır; kas kasılınca kısalır ve yükü hareket ettirir. İzometrik kasılma yükün kas kasılmasının gücünden daha fazla olduğu zaman olur; kas kasıldığı zaman gerim yaratır, fakat kasın sonuçta uzunluğu değişmez

Farklı Kaslardan Kaydedilen İzometrik Sarsıların Özellikleri. Vücutta orta kulakta bulunan sadece birkaç milimetre uzunluktaki ve yaklaşık bir milimetre çapındaki küçük stapedius kasından, ondan yarım milyon kat büyüklükteki kuadriseps kasına kadar çok farklı boyutlarda iskelet kası vardır. Ayrıca, liflerin çapları 10 mikrometre kadar küçük, 80 mikrometre kadar geniş olabilir. Son olarak, kas kasılmasının enerji kullanım özellikleri kastan kasa büyük değişiklikler gösterir. Dolayısıyla, kas kasılmasının mekanik özellikleri de kaslar arasında farklılık gösterir.



Şekil 6-13. Memeli iskelet kaslarının farklı tipleri için izometrik kasılmaların süreleri. Aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) ile kas kasılması arasındaki latent dönem gösterilmiştir.

Şekil 6-13 üç tip iskelet kasının izometrik kasılmalarının kayıtlarını göstermektedir: *izometrik* kasılma süresi 1/50 saniyeden az olan oküler kas; kasılma süresi yaklaşık 1/15 saniye olan gastroknemius kası; ve kasılma süresi 1/5 saniye kadar olan soleus kası. İlginçtir ki, bu kasılma süreleri kasların işlevlerine uygundur. Keskin görmeyi sağlamada gözlerin belli bir objede fiksasyonunu devam ettirmek için oküler hareketler çok hızlı olmalıdır. Gastroknemius kası koşma ve zıplamada ekstremite hareketlerinde yeterli hızı sağlamak için orta derecede hızlı kasılmalıdır. Soleus kası ise vücudun yerçekimine karşı devamlı, uzun-süreli desteklenmesi için yavaş kasılır.

Hızlı ve Yavaş Kas Lifleri. Bölüm 85'de spor fizyolojisinde daha geniş tartışıldığı gibi, vücudun her kası *hızlı* ve *yavaş* liflerin bir karışımından oluşmuştur. Ayrıca bu iki tip arasında değişen lifler de vardır. Anteriyor tibia kası gibi hızlı reaksiyon veren kaslar başlıca "hızlı" lifler ve çok az sayıda yavaş liflerden oluşmuştur. Tersine, soleus gibi yavaş fakat uzun süre kasılarak yanıt veren kaslar başlıca "yavaş" liflerden oluşmuştur. Bu iki lif tipi arasındaki farklar aşağıda tanımlanmıştır:

Yavaş lifler (Tip I, Kırmızı Kas). Yavaş liflerin özellikleri aşağıdadır:

1. Yavaş lifler, hızlı liflere göre daha küçük liflerdir.
2. Yavaş lifler daha küçük sinir lifleri ile inerve olurlar.
3. Hızlı liflerle kıyaslandığında, daha fazla oksijen sağlamak için daha geniş kan damarı sistemi ve daha çok kapillerlere sahiptirler.
4. Yavaş liflerin yüksek düzeydeki oksidatif metabolizmayı desteklemek için çok sayıda mitokondrisi bulunur.
5. Yavaş lifler eritrositlerdeki hemoglobine benzer şekilde demir içeren bir protein olan miyoglobin'den bol miktarda içerirler. Miyoglobin oksijenle birleşir; ihtiyaç oluncaya kadar oksijeni depolar ve mitokondriye oksijen taşınmasını büyük miktarda hızlandırır. Miyoglobin nedeniyle yavaş kas kırmızımsı görünür ve bu yüzden *kırmızı kas* adını alır.

Hızlı lifler (Tip II, Beyaz Kas). Hızlı liflerin özellikleri aşağıdadır:

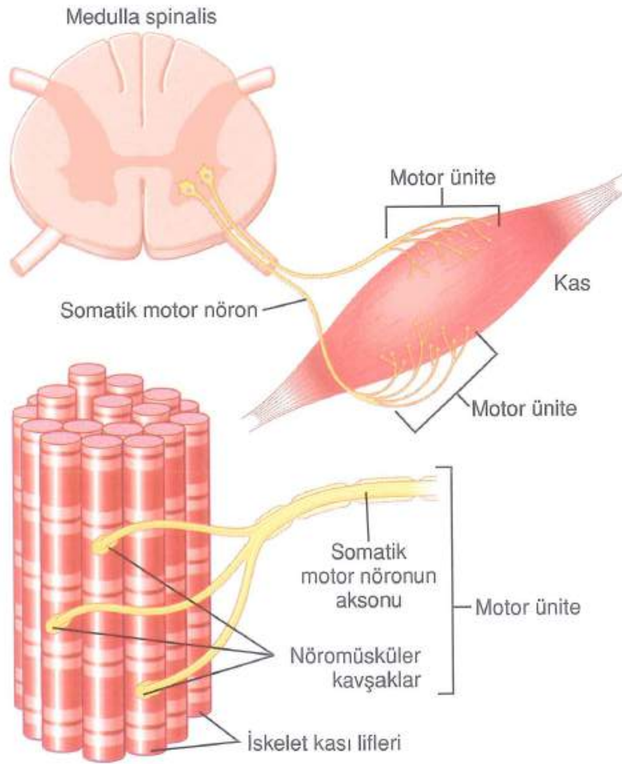
1. Hızlı lifler daha büyük kasılma kuvvetini sağlamak için daha büyük liflerdir.
2. Kasılmayı başlatmak üzere hızlı kalsiyum serbestlemesi için geniş bir sarkoplazmik retikulum bulunur.
3. Glikolitik işlemle hızlı enerji sağlamak için çok miktarda glikolitik enzimler vardır.
4. Oksidatif metabolizma hızlı liflerde ikinci derecede önemli olduğu için yavaş liflere göre daha az kanlanmaya sahiptir.
5. Yine oksidatif metabolizma ikincil olduğundan hızlı lifler daha az sayıda mitokondriye sahiptir. Hızlı kas, kırmızı miyoglobin eksikliği sebebiyle *beyaz kas* adını alır.

İSKELET KASININ KASILMA MEKANİĞİ

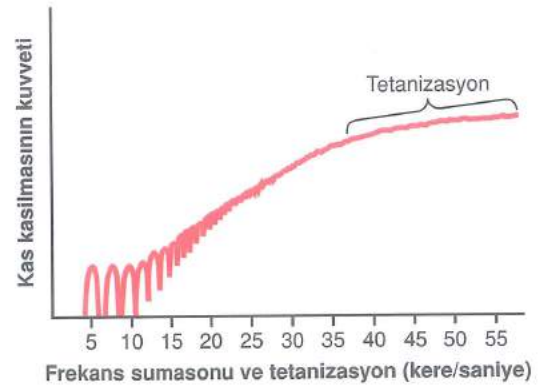
Motor Ünite-Tek Bir Sinir Lifi Tarafından İnerve Edilen Tüm Kas Lifleri. Medulla spinalisi terkeden her motor nöron, sayısı kasın tipine bağlı olmak üzere, birçok kas lifini inerve eder. Tek bir motor sinir lifi tarafından inerve edilen kas liflerinin tümüne birden *motor ünite* denir (**Şekil 6-14**). Genelde, kontrolünün hassas yapılması gereken ve hızlı reaksiyon veren küçük kaslarda, herbir motor ünitede daha az sayıda kas lifi (örneğin, bazı larinks kaslarında herbir motor ünitede iki veya üç kas lifi) vardır. Diğer taraftan, soleus kası gibi çok ince kontrol gerektirmeyen büyük kaslarda, bir motor ünitede birkaç yüz kas lifi bulunabilir. Vücuttaki bütün kaslar için ortalama bir sayı söylemek güçse de, bir motor üniteye yaklaşık 80 ile 100 arası kas lifinin düştüğü iyi bir tahmin olabilir.

Her motor ünitedeki kas lifleri bir kasta tamamen biraraya toplanmamıştır; onun yerine 3-15 liflik mikrodemetler halinde diğer motor ünitelerin üstüne binerler. Bu iç içe geçme motor ünitelerin tamamen ayrı bölümler halinde hareket etmesi yerine birbirini destekleyecek şekilde çalışmasını sağlar.

Farklı Kuvvette Kas Kasılmaları-Kuvvet Sumasyonu (Birikmesi) *Sumasyon* tek tek sarsıların eklenerek kasın kasılma şiddetini artırması demektir. Sumasyon iki yolla meydana gelir: (1) eşzamanlı kasılan motor ünitelerin sayısını artırarak; *çoklu lif sumasyonu* diye adlandırılır, (2) kasılma frekansını artırarak; bu *frekans sumasyonu* diye adlandırılır ve *tetanizasyona* neden olabilir.



Şekil 6-14. Bir motor ünite, bir motor nöron ve onun inerve ettiği iskelet kası liflerinden oluşur. Tek bir motor akson dallanabilir ve bir grup halinde işlev gören çok sayıdaki kas liflerini inerve edebilir. Her bir kas lifi tek bir motor nöron tarafından inerve edildiği halde, tüm kas yüzlerce farklı motor nörondan uyarı alabilir.



Şekil 6-15. Frekans sumasyonu ve tetanizasyon.

Çoklu Lif Sumasyonu. Merkezi sinir sistemi kas kasılması için zayıf bir sinyal gönderdiği zaman, önce küçük motor üniteler uyarılırlar. Sinyalin kuvveti arttıkça, giderek daha büyük motor üniteler uyarılmaya başlar. En büyük motor üniteler en küçüklere kıyasla 50 kat fazla kasılma kuvvetine sahiptir. *Boyut ilkesi* denilen bu olay önemlidir; çünkü zayıf kasılmalar sırasında kas kuvvetindeki dereceli artışın küçük adımlar şeklinde, büyük miktarda kuvvet gerektiğinde ise büyük adımlar şeklinde olmasına olanak sağlar. Boyut ilkesinin nedeni, daha küçük motor ünitelerin küçük motor sinir lifleri tarafından yönetilmesi ve medulla spinalisteki küçük motor nöronların uyarılabilirliklerinin büyük olanlardan fazla olmasıdır; dolayısıyla doğal olarak ilk önce onlar uyarılır.

Çoklu lif sumasyonunun diğer bir önemli özelliği, farklı motor ünitelerin medulla spinalis tarafından eşzamanlı olmayacak şekilde yönetilmesidir. Dolayısıyla, kasılma motor üniteler arasında birbirlerini takip eder ve böylece düşük frekanstaki sinir sinyallerinde bile düzgün kasılmalar sağlanır.

Frekans Sumasyonu ve Tetanizasyon. Şekil 6-15 frekans sumasyonunun ilkelerini ve tetanizasyonu göstermektedir. Solda düşük frekanslı uyarılmada birbiri ardına oluşan tek sarsılar gösterilmiştir. Daha sonra frekans artarken her yeni kasılma bir öncekinin üstüne biner. Sonuçta, ikinci kasılma kısmen birinciye eklenir; toplam kasılma kuvveti frekansla birlikte giderek artar. Frekans belli bir kritik düzeye ulaştığında, ardışık kasılmalar o kadar hızlıdır ki, birbiriyle kaynaşır ve şekilde görüldüğü gibi tüm kas kasılması tamamen düzgün ve devamlı olur. Buna *tetanizasyon* denir. Biraz daha yüksek frekansta kasılmanın kuvveti maksimumuna ulaşır ve sonrasında frekansın daha fazla artması kasılma kuvvetini artırmaz. Aksiyon potansiyelleri arasında bile, kas sarkoplazmasında yeterince kalsiyum iyonu bulunduğu için tetani oluşur. Tam kasılma hali aksiyon potansiyelleri arasında gevşemeye izin vermeden sürdürülür.

Maksimum Kasılma Kuvveti. Normal uzunluktaki bir kasın tetanik kasılmasının maksimum kuvveti, kasın santimetre karesine 3-4 kilogram kadardır. Kuadriseps kasının tam ortası 103 santimetre kare kadar olabildiğine göre, patella tendonuna 363 kg gerim uygulayabilir. Dolayısıyla, kasların nasıl bazen tendonlarını kemikteki bağlantılarından ayırabilecekleri anlaşılabilir.

Kasılmanın Başlangıcında Kas Kuvvetindeki Değişiklikler—Merdiven Etkisi (Treppe). Bir kas uzun bir istirahat döneminden sonra kasılmaya başladığı zaman, başlangıçtaki kasılma kuvveti 10-50 sarsı sonraki kuvvetinin ancak yarısı kadar olabilir. Bu demektir ki, kasılma kuvveti bir platoya kadar giderek artar; bu olaya *merdiven etkisi* veya *treppe* denir.

Merdiven etkisinin bütün olası nedenleri henüz bilinmese de, oluşma nedeninin daha çok her aksiyon potansiyeli ile sarkoplazmik retikulumdan sitozole daha fazla kalsiyum iyonlarının serbestlenmesi ve hemen geri

alınamaması nedeniyle sitozoldeki kalsiyum iyonlarının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İskelet Kasının Tonusu. Kasların istirahatte iken bile, genellikle belli bir miktar gerginliği vardır. Buna *kas tonusu* denir. İskelet kası lifleri aksiyon potansiyeli ile uyarılmadığı zaman kasılmadığından, kas tonusu tamamen medulla spinalisten gelen düşük hızdaki sinir uyarılarına bağlıdır. Bu, kısmen beyinden spinal korddaki uygun ön boynuz motor nöronlarına ulaşan uyarılarla ve kısmen de kasın içinde yerleşik *kas iğciklerinden* kaynaklanan uyarılarla kontrol edilir. Bunlar Bölüm 55'de kas iğciği ve medulla spinalis işlevi ilişkisinde tartışılmıştır.

Kas Yorgunluğu. Kasın uzun süre ve kuvvetli kasılmasının kas yorgunluğu durumuna neden olduğu bilinmektedir. Atletlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kas yorgunluğu doğrudan kas glikojeninin tükenme hızı ile orantılı olarak artar. Dolayısıyla, kas yorgunluğu kas liflerinin kasılma ve metabolizma süreçlerinin aynı iş verimini sürdürememesinden kaynaklanır. Bölüm 7'de tartışıldığı gibi, araştırmalar uzun süreli motor aktiviteden sonra sinir-kas kavşağından sinir sinyallerinin iletiminin bir miktar azaldığını, bunun da kas kasılmasını zayıflattığını göstermiştir. Kasılan kastan geçen kan akımının kesilmesi de, besin sağlanamaması ve özellikle oksijensizlik nedeniyle 1-2 dakika içinde tam kas yorgunluğuna neden olur.



Şekil 6-16. Biseps kası ile harekete geçirilen kaldıraç sistemi.

Vücudun Kaldıraç Sistemleri. Kaslar kemiğe bağlandıkları noktalara gerim uygulayarak iş görür ve buna bağlı olarak kemikler çeşitli tipte kaldıraç sistemleri oluşturur. **Şekil 6-16** biseps kası tarafından önkolu kaldırmak üzere harekete geçirilen kaldıraç sistemini göstermektedir. Büyük biseps kasının yaklaşık 39 santimetre karelik alana sahip olduğunu düşünürsek, en fazla kasılma kuvveti yaklaşık 136 kg olacaktır. Önkol üstkolla doğru açıda iken, biseps tendonunun bağlantısı dirsekte dayanma noktasının yaklaşık 5 cm önündedir ve önkol kaldıracının toplam uzunluğu 36 cm kadardır. Dolayısıyla, bisepsin eldeki kaldırma gücü 136 kg'nın ancak yedide biri yaklaşık 20 kg olacaktır. Kol tamamen uzatıldığı zaman, bisepsin tutunma noktası dayanma noktasının 5 cm'den daha az önündedir ve bu durumda elin öne doğru getirilebilme kuvveti 20 kg'dan çok daha az olur.

Vücudun kaldıraç sistemlerinin değerlendirilmesi kısaca şu bilgilere bağlıdır; (1) kasın yapıştığı noktalar, (2) bunların kaldıracın dayanma noktasından uzaklıkları, (3) kaldıraç kolunun uzunluğu ve (4) kaldıracın pozisyonu. Vücutta çeşitli tipte hareketler yapılır; bunların bir kısmı büyük kuvvet gerektirirken, bir kısmı ise geniş hareket mesafesi gerektirir. Buna bağlı olarak, kas tipleri de çeşitlidir; bazıları uzundur ve boylarını çok kısaltabilir, bazıları ise kısadır fakat geniş enine kesite sahiptir ve kısa mesafede oldukça güçlü kasılmalar sağlarlar. *Kinezyoloji*, kas tiplerini, kaldıraç sistemlerini ve hareketlerini inceleyen insan fizyoanatomisinin önemli bir alanıdır.

Bir Eklemin Zıt Taraflarındaki Agonist ve Antagonist Kasların Kasılması ile Bir Vücut Parçasının "Pozisyonlandırılması"—Antagonist Kasların "Birlikte Uyarılması". Hemen hemen bütün vücut hareketleri eklemin zıt taraflarındaki agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kasılmalarıyla oluşturulur. Buna agonist ve antagonist kasların birlikte uyarılması (koaktivasyonu) denir ve beynin motor kontrol merkezleri ile medulla spinalis tarafından kontrol edilir.

Bacak veya kol gibi vücut parçalarının pozisyonu agonist ve antagonist kas gruplarının göreceli kasılma dereceleri ile belirlenir. Örneğin, bir kol veya bacağın ortalama bir pozisyona yerleştirildiğini varsayalım. Bunun yapılabilmesi için agonist ve antagonist kaslar eşit olarak uyarılırlar. Uzatılmış kasın kısalmış kastan daha kuvvetle kasıldığını hatırlayalım. **Şekil 6-10**'da gösterildiği gibi, kas tam işlevsel kas boyunda en fazla kasılma kuvvetini gösterir, normal boyunun yarısında hemen hiç kasılma kuvveti yoktur. Dolayısıyla, eklemin bir tarafındaki uzatılmış kas karşı taraftaki kısa olandan daha kuvvetli kasılır. Bir bacak veya kol orta hattına doğru hareket ettiği sırada, daha uzun olan kasın kuvveti azalırken, kısa olanın kuvveti ikisinin kuvvetleri eşitlenene kadar artar. Bu noktada, kolun veya bacağın hareketi durur. Sinir sistemi agonist ve antagonist kasların uyarılma derecelerini değiştirerek kol veya bacağın pozisyonlanmasını yönlendirir.

Bölüm 55'de motor sinir sisteminin bu pozisyonlama işlemini yönetirken farklı kas yüklerini karşılamak üzere önemli ek mekanizmalara da sahip olduğunu öğreneceğiz.

İŞLEVE UYMAK İÇİN KASIN YENİDEN BİÇİMLENMESİ

Vücudun bütün kasları işlevlerine uymak için devamlı olarak yeniden biçimlenir. Çapları, boyları, kuvvetleri, damarlanmaları ve hatta az da olsa kas lifi tipleri bile değiştirilir. Bu yeniden biçimlendirme işlemi genelde oldukça hızlıdır; birkaç hafta içinde olur. Gerçekten, hayvanlar üzerinde yapılan deneyler göstermiştir ki, bazı küçük ve daha aktif kaslardaki kasılabilir proteinler 2 hafta kadar kısa bir sürede değiştirilebilmektedir.

Kas Hipertrofisi ve Kas Atrofisi. Kasın toplam kütlesinin artışına *kas hipertrofisi*, toplam kütlenin azalmasına ise *kas atrofisi* denir.

Hemen hemen bütün kas hipertrofileri kas liflerindeki aktin ve miyozin iplikçiklerinin sayısındaki artıştan kaynaklanır; buna bağlı olarak kas lifi genişler ki buna *lif hipertrofisi* denir. Kasılma işlemi sırasında kas yüklendiği zaman büyük miktarda hipertrofi oluşturur. Her gün sadece birkaç tane güçlü kasılma 6-10 hafta içinde anlamlı bir hipertrofiye sebep olur.

Güçlü kasılmaların hangi yolla hipertrofiye neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, hipertrofi gelişirken kasın kasılabilir proteinlerinin sentez hızının fazla olduğu bilinmektedir. Böylece miyofibrillerde hem aktin hem de miyozin iplikçiklerinin sayısı giderek artar, bu artış sıklıkla yüzde 50 kadardır. Buna karşılık hipertrofiye kas içinde bazı miyofibrillerin kendilerinin de bölünerek yeni miyofibriller oluşturduğu gözlemlenmiştir. Fakat bunun olağan kas hipertrofisi açısıdan ne kadar önemli olduğu halen bilinmemektedir.

Miyofibrillerin boyutundaki artışla birlikte enerji sağlayan enzim sistemleri de artar. Bu artış, özellikle kısa süreli güçlü kas kasılması sırasında hızlı enerji elde edilmesini sağlayan glikoliz enzimleri için geçerlidir.

Kas uzun süre kullanılmadığı zaman kasılabilir proteinlerin yıkılma hızı, yenilenme hızından daha fazladır. Dolayısıyla, kas atrofisi meydana gelir. Atrofiye maruz kalan bir kasta protein yıkımının çoğunu açıklayan *yol ATP'ye bağımlı ubikuitin-proteazom yoludur.* Proteazomlar, peptit bağlarını kıran bir kimyasal reaksiyon olan *proteoliz* ile hasarlı ve gereksiz proteinleri yıkan büyük protein kompleksleridir. Ubikuitin, proteozom tarafından yıkımları için hangi hücrelerin hedefleneceğini işaretleyen düzenleyici bir proteindir.

Kas Boyunun Ayarlanması. Kaslar normal boylarının üzerindeki bir uzunluğa gerildikleri zaman farklı bir hipertrofi tipi meydana gelir. Kas liflerinin tendonlara birleştiği yerlerde kas liflerinin uçlarına bu gerilme ile yeni sarkomerler eklenir. Bunun yeni gelişen kasta dakikalar içinde gerçekleşebilmesi, bu tip hipertrofinin ne denli hızlı olduğunu gösterir.

Bunun aksine, kas sürekli olarak normal boyunun altındaki bir uzunlukta tutulursa, kas liflerinin ucundaki sarkomerler hızla kaybolabilir. Düzgün kas kasılması için uygun boyda tutulmak üzere kaslar bu süreçlerle devamlı olarak yeniden yapılandırılırlar.

Kas Liflerinin Hiperplazisi. Aşırı kas kuvvetinin oluşturulduğu nadir durumlarda, lif hipertrofisine ilave olarak kas liflerinin sayısının arttığı gözlenmiştir (fakat sadece yüzde birkaç). Lif sayısındaki bu artışa *lif hiperplazisi* denir. Bu durum daha önce genişlemiş olan liflerin doğrusal olarak yarılması ile meydana gelir.

Kas Denervasyonu Hızlı Atrofiye Neden Olur. Kas sinirini kaybettiği zaman normal boyutlarını devam ettirmesi için gerekli olan kasılma sinyallerini alamaz ve neredeyse hemen atrofi başlar. İki ay kadar sonra, kas liflerinde dejeneratif değişiklikler de görülmeye başlar. Eğer kasa sinir kaynağı hızla geri dönerse, yaklaşık 3 aya kadar işlev tamamen geri döner; fakat bu süreden sonra işlevsel yeteneği giderek azalır, 1-2 yıldan sonra ise işlev hiç dönmez.

Denervasyon atrofisinin son basamağında, kas liflerinin çoğu tahrip olur; fibröz doku ve yağ dokusuyla yer değiştirir. Geriye kalmış olan lifler kas hücre çekirdeklerinin sıralandığı uzun bir hücre zarından ibarettir; kasılabilme özellikleri yoktur ya da azdır. Sinir yeniden gelişse bile, artık miyofibrillerin rejenere olma kapasitesi yoktur ya da azdır.

Denervasyon atrofisi sırasında, kas fibrillerinin yerini alan fibröz dokunun aylarca kısalmaya devam etme eğilimi olur; buna *kontraktür* denir. Dolayısıyla, fizik tedavinin en önemli sorunlarından biri atrofiye uğrayan kasları kuvvetsizleştiren ve şekilsizleştiren kontraktür gelişiminden korumaktır. Bu amaca ulaşmak için her gün kaslar gerilir veya atrofi gelişimi sırasında kasları gergin tutacak aletler kullanılır.

Polyomiyelitte Kas Kasılmasının İyileşmesi Makromotor Ünitelerin Gelişimi. Polyomiyelitte sıklıkla görüldüğü gibi, kasa gelen bazı sinir lifleri haraplandığı zaman, diğer sinir lifleri paralize kas liflerini inerve etmek üzere dallanarak yeni aksonlar oluştururlar. Bu da *makromotor üniteler* denilen, medulla spinalisteki her bir motor nöronun içerdiği normal kas lifi sayısının beş katı kadar lif içeren büyük motor ünitelerin oluşmasına neden olur. Geniş motor ünitelerin oluşumu çeşitli derecelerde ince kas kontrolünü azaltsa da kasların yeniden kuvvet kazanmasını sağlar.

Rigor Mortis. Ölümden birkaç saat sonra bütün vücut kasları "rigor mortis" denilen bir kontraktür durumuna girer; bu durumda aksiyon potansiyeli olmadığı halde kas kasılır ve katılaşır. Bu katılık, gevşeme sırasında çapraz köprülerin aktin iplikçiklerinden ayrılması için gerekli olan ATP'nin tamamen kaybedilmesinden kaynaklanır. Kaslar kas proteinleri yıkılana kadar katı halde kalırlar. Yıkım 15-25 saat sonra muhtemelen lizozomlardan serbestlenen enzimlerin neden olduğu otolizle gerçekleşir. Yüksek sıcaklıklarda bütün bu olaylar hızlanır.

Musküler Distrofi. Musküler distrofi, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kasların yerini yağ dokusu ile kollajenin aldığı kas liflerinin dejenerasyonuna sebep olan çeşitli kalıtsal bozuklukları içerir.

Musküler distrofinin en yaygın formlarından biri *Duchenne Musküler Distrofisi (DMD)*'dir. X kromozomuna bağlı resesif kalıtılması nedeniyle sadece erkeklerde görülen bir hastalıktır. Aktinleri kas hücresinin zarındaki proteinlere bağlayan *distrofin* adlı proteinin kodlandığı gendeki mutasyon sebebiyle bu hastalık oluşmaktadır. Distrofin ve ilişkili proteinler, hücreiçindeki kasılabilir aygıt ile hücredışındaki matriks arasında bağlantı oluşturmaktadır.

Her ne kadar distrofin proteininin fonksiyonları tam anlamıyla anlaşılmamış olsa da distrofin proteininin yokluğu ya da mutasyonlu şekilleri, kas hücresi zarının destabilizasyonunu, (hücreiçi kalsiyum yönetiminin bozulması dahil) ve hasar sonrası zarın tamirinin bozulmasını içeren birçok patofizyolojik sürecin aktivasyonuna neden olmaktadır. Anormal distrofinin önemli bir etkisi de kalsiyumun zardan geçirgenliğini artırarak, kas liflerine hücre dışından kalsiyum girişine izin vermesi ve eninde sonunda proteolize ve kas liflerinin yıkımına neden olacak olan hücreiçindeki enzimlerde değişikliklere neden olmasıdır.

DMD'de kas güçsüzlüğünü içeren semptomlar erken çocukluk döneminde başlar ve hızlı ilerler. Hastalar genellikle 12 yaşına kadar tekerlekli sandalyededir ve sıklıkla 30 yaşından önce solunum yetmezliğinden kaybedilir. Daha hafif bir form olan *Becker Musküler Distrofisi* (BMD)'ne de, distrofini kodlayan genin mutasyonları neden olur; ancak hastalık semptomları daha geç başlar ve hastalar daha uzun süre yaşayabilirler. DMD ve BMD'nin, 5 ile 24 yaşları arasındaki erkek çocukları 1/5600-1/7700 oranında etkilediği tahmin edilmektedir. DMD ve BMD'nin şu an için etkili bir tedavisi yoktur. Buna karşın bu hastalıkların genetik temelli özelliklerinin ortaya konması gelecekte gen tedavisi için olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

Adams GR, Bamman MM: Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. Compr Physiol 2:2829, 2012.

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.

Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, et al: Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. Front Physiol 4:284, 2013.

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE: Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev 82:291, 2002.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. J Appl Physiol 104:551, 2008.

Glass DJ: Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nat Cell Biol 5:87, 2003.

Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space. Physiol Rev 88:1, 2008.

Heckman CJ, Enoka RM: Motor unit. Compr Physiol 2:2629, 2012.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle. Nature (Lond) 193:280, 1962.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.

Leung DG, Wagner KR: Therapeutic advances in muscular dystrophy. Ann Neurol 74:404, 2013.

MacIntosh BR, Holash RJ, Renaud JM: Skeletal muscle fatigue—regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. J Cell Sci 125:2105, 2012.

Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet 381:845, 2013.

Schaeffer PJ, Lindstedt SL: How animals move: comparative lessons on animal locomotion. Compr Physiol 3:289, 2013.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J 280:4294, 2013.

Schiaffino S, Reggiani C: Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiol Rev 91:1447, 2011.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles. J Physiol 587:3071, 2009.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. J Physiol 591:2043, 2013.



İskelet Kasının Uyarılması: Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi

UYARILARIN SİNİR UÇLARINDAN İSKELET KASI LİFLERİNE İLETİMİ: SİNİR-KAS KAVŞAĞI

İskelet kası lifleri omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken alan büyük miyelinli sinir lifleri tarafından inerve edilirler. Bölüm 6'da belirtildiği gibi, her sinir lifi kasın ortasına girdikten sonra dallanır ve üç ile birkaç yüz arasında değişen sayıda iskelet kası lifini uyarır. Her sinir ucu, kas lifinin ortasına yakın bir yerde kas lifiyle *sinir-kas kavşağı* denilen bir bağlantı yapar. Sinir sinyali tarafından kas lifinde başlatılan aksiyon potansiyeli, kas lifinin uçlarına doğru her iki yönde yayılır. Kas liflerinin yaklaşık yüzde ikisinin dışında, her kas lifinde yalnızca bir kavşak vardır.

SİNİR-KAS KAVŞAĞININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ—MOTOR SON PLAK

Şekil 7-1*A* ve ***B***'de büyük miyelinli sinir lifi ile iskelet kası lifi arasındaki sinir-kas kavşağı gösterilmektedir. Sinir lifi, kas lifinin yüzeyine doğru giren ama kas lifinin hücre zarının dışında uzanan bir *dallanmış sinir uçları* kompleksi oluşturur. Bu yapının tamamına *motor son plak* denir. Bu yapı, kendisini çevresindeki sıvılardan yalıtan bir ya da daha çok Schwann hücresi ile kaplanmıştır.

Şekil 7-1*C*'de bir tek akson sonu ile kas lifi zarı arasındaki bağlantının çizimi gösterilmektedir. İçeriye doğru girinti yapmış zara *sinaptik oluk* ya da *sinaptik çukur*; sinir ucuyla lif zarı arasındaki boşluğa *sinaptik aralık* ya da *sinaptik yarık* denir. Bu aralık 20-30 nanometre genişliğindedir. Oluğun tabanında, sinaptik transmiterin etki edebileceği yüzey alanını büyük oranda artıran, *subnöral yarıklar* denilen, kas lifi zarının yaptığı çok sayıda küçük *kıvrımlar* vardır.

Akson ucunda, uyarıcı bir transmiter olan *asetilkolinin* sentezi için gerekli enerji kaynağı olan adenozin trifosfatı (ATP) sağlayan çok sayıda mitokondri bulunur. Asetilkolin kas lifi zarını uyarır. Asetilkolin sinir ucunun sitoplazmasında sentezlenir, fakat hızla birçok küçük *sinaptik veziküle* emilir; tek bir son plağın sinir uçlarında normalde yaklaşık 300.000 adet vezikül vardır. Sinaptik aralıkta, sinaptik veziküllerden salıverilen asetilkolini birkaç milisaniye içinde parçalayan çok miktarda *asetilkolinesteraz* enzimi bulunur.

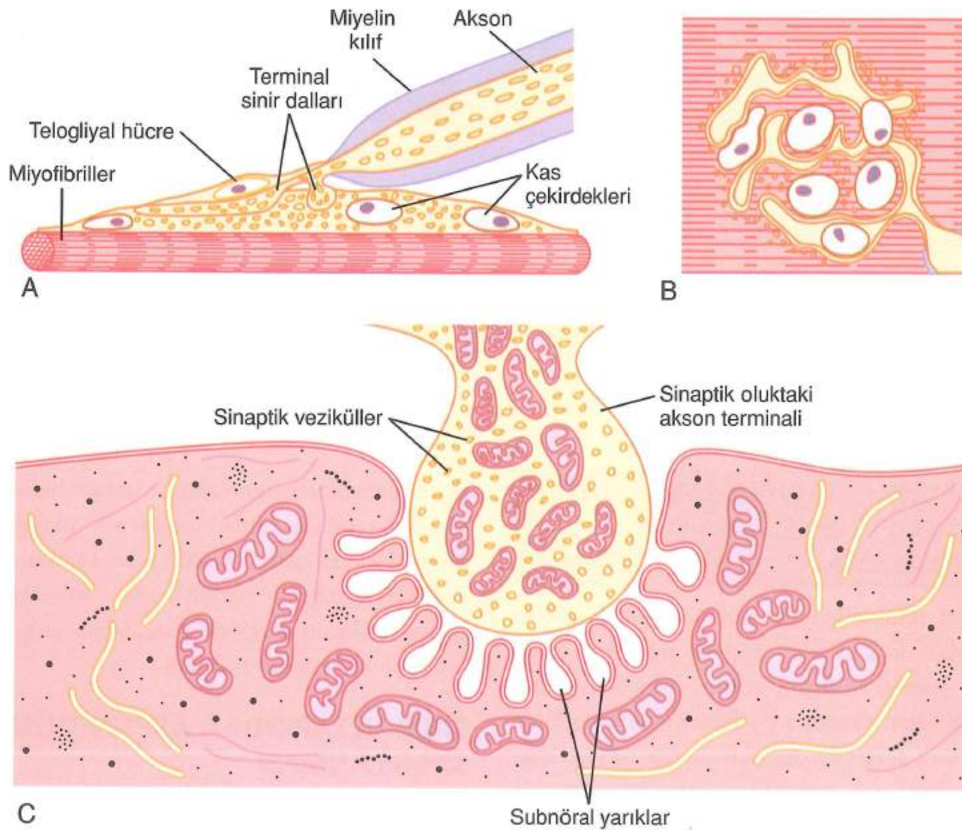
SİNİR UÇLARINDAN ASETİLKOLİN SALGILANMASI

Bir sinir uyarısı sinir-kas kavşağına ulaştığında, yaklaşık 125 asetilkolin vezikülü sinir ucundan sinaptik aralığa boşaltılır. Bu mekanizmanın bazı ayrıntıları üstte sinaptik aralık ile sinir zarı, altta kas zarı ve onun subnöral kıvrımlarının büyütülmüş görüntüsünün bulunduğu **Şekil 7-2**'de gösterilmektedir.

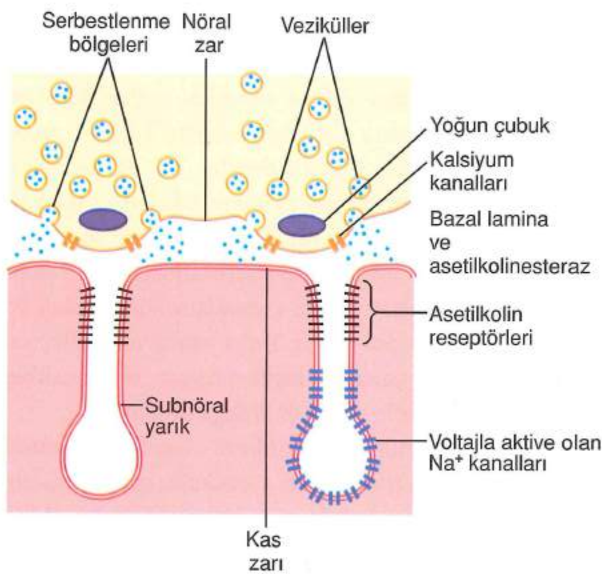
Sinir zarının iç yüzeyinde **Şekil 7-2**'deki enine kesitte gösterildiği gibi, doğrusal *yoğun çubuklar* vardır. Her yoğun çubuğun iki tarafında sinir zarının içine girmiş proteinler bulunur; bunlar *voltaj kapılı kalsiyum kanallarıdır*. Bir aksiyon potansiyeli sinir ucu boyunca yayıldığı zaman bu kanallar açılır ve çok miktarda kalsiyumun sinaptik aralıktan sinir ucunun içine difüze olmasını sağlar. Kalsiyum iyonlarının daha sonra *Ca^{++}-kalmoduline bağımlı protein kinazı* aktive ettiğine inanılmaktadır. Bu da asetilkolin veziküllerini presinaptik ucun hücre iskeletine bağlayan *sinapsin* proteinlerini fosforile eder. Bu süreç asetilkolin veziküllerini hücre iskeletinden serbestleştirir ve onların presinaptik nöral zarın yoğun çubuklara komşu *aktif bölgesine* doğru hareketini sağlar. Daha sonra veziküller salıverilme *bölgesine* yanaşır, zarla birleşir ve içerdikleri asetilkolini *ekzositozla* sinaptik aralığa boşaltırlar.

Yukarıda değinilen ayrıntıların bazıları kuramsal olmakla birlikte, veziküllerden asetilkolin salıverilmesine neden olan uyarının kalsiyum iyonlarının girişi olduğu ve veziküllerdeki asetilkolinin yoğun çubuklara komşu sinir zarları boyunca boşaltıldığı bilinmektedir.

Asetilkolin Postsinaptik Zarlardaki İyon Kanallarını Açar. **Şekil 7-2**'de kas lifi zarındaki çok sayıda küçük



Şekil 7-1. Motor son plağın farklı görüntüleri. **A,** Son plaktan boyuna kesit. **B,** Son plağın yüzeyinin görüntüsü. **C,** Bir akson terminali ile kas lifi zarı arasındaki birleşim noktasının elektron mikrografik görüntüsü. *(Fawcett DW'den değiştirilmiştir, Couteaux R'den değiştirilmiştir, içinde: Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)*

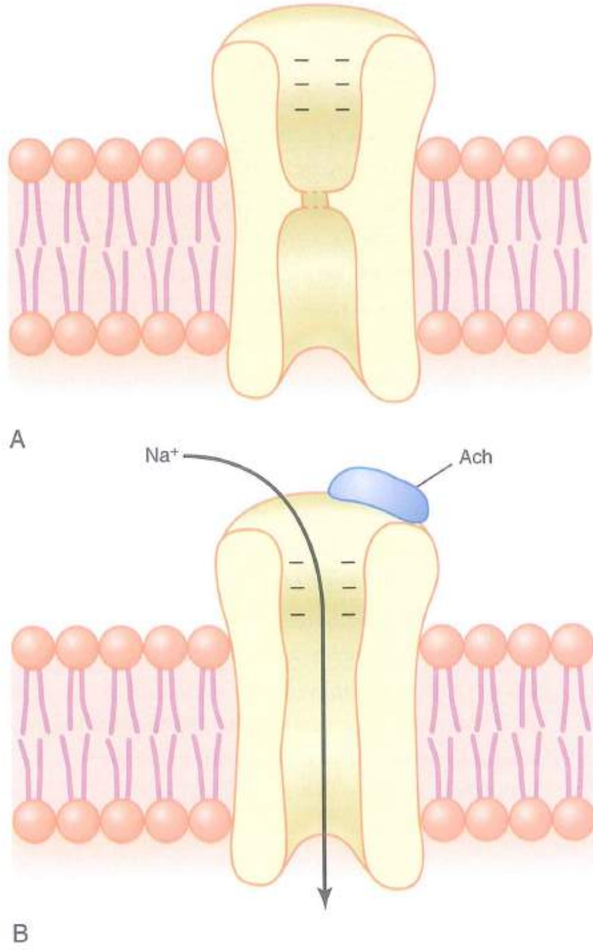


Şekil 7-2. Sinir-kas kavşağında sinir zarındaki sinaptik veziküllerden asetilkolin salıverilmesi. Sinir zarındaki salıverilme bölgelerinin subnöral yarığın ağzındaki kas zarında bulunan asetilkolin reseptör bölgelerine yakınlığına dikkat ediniz.

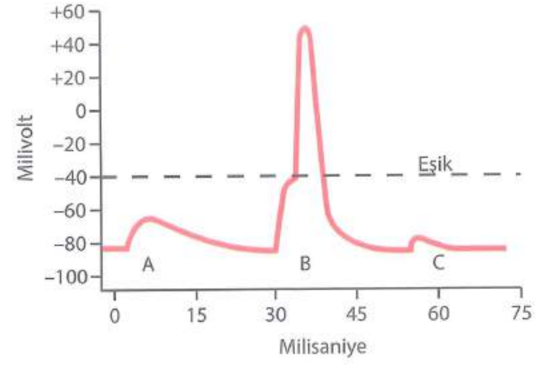
asetilkolin reseptörleri de gösterilmektedir; bunlar *asetilkolin-kapılı iyon kanalları*dır ve asetilkolin veziküllerinin sinaptik aralığa boşaltıldığı yoğun çubuk alanlarının hemen altında uzanan subnöral kıvrımların ağızlarına yakın bölgede yerleşmişlerdir.

Her reseptör, toplam molekül ağırlığı 275.000 olan bir protein kompleksidir. Fötal asetilkolin reseptör kompleksi, iki *alfa* ve birer *beta*, *delta*, *gama* olmak üzere beş protein altbiriminden oluşmaktadır. Erişkinde *epsilon* proteini, bu reseptör kompleksindeki gama proteiniyle yer değiştirir. Bunlar zarın tüm katmanlarını katederek yerleşirler, **Şekil 7-3**'de çizildiği gibi bir halka içinde yan yana uzanarak bir tübül kanalı oluştururlar. Şeklin A bölümünde gösterildiği gibi kanal, iki *alfa* altbirim proteinine karşılık gelen iki asetilkolin molekülü bağlanıncaya kadar kapalı kalır. Bağlanma, şeklin B bölümünde gösterildiği gibi, biçimsel bir değişikliğe neden olarak kanalı açar.

Asetilkolin-kapılı kanal yaklaşık 0,65 nanometre çapındadır; bu çap önemli pozitif iyonların -sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kalsiyum (Ca^{++})- kanaldan kolaylıkla geçmesine izin verecek kadar büyüktür. Yama-kıskaç çalışmalarında, asetilkolinle açıldığı zaman bu kanalların her birinin saniyede 15.000-30.000 sodyum iyonunu geçirebildiği gösterilmiştir. Tam tersine, kanalın ağzındaki güçlü negatif yüklerin negatif iyonları itmesi



Şekil 7-3. Asetikolin-kapılı kanal. **A,** Kapalı durumda. **B,** Asetilkolin (Ach) bağlandıktan ve biçimsel değişiklikle kanal açıldıktan sonra. Kanalın açılması çok miktarda sodyumun kas lifine girmesini ve kasılmayı uyarmasını sağlar. Klorür iyonu gibi negatif yüklü iyonların girişini engelleyen kanal ağzındaki negatif yüklere dikkat ediniz.



Şekil 7-4. Son plak potansiyelleri (milivolt olarak). **A,** Kürarize bir kastan kaydedilen, aksiyon potansiyeli oluşturmayacak kadar zayıf son plak potansiyeli. **B,** Bir kas aksiyon potansiyeli oluşturan normal son plak potansiyeli. **C,** Son plakta asetikolin salıverilmesini azaltan botilismus toksininin neden olduğu zayıf son plak potansiyeli, bu potansiyel bir kas aksiyon potansiyeli oluşturmayacak kadar zayıftır.

nedeniyle, klorür iyonları gibi negatif iyonlar kanaldan geçemezler.

Gerçekte, asetilkolin-kapılı kanallardan iki nedenle diğer iyonlardan daha çok sodyum iyonları geçer. İlk olarak, yeterince yüksek konsantrasyonda yalnızca iki pozitif iyon vardır; hücredışı sıvıda sodyum iyonları ve hücreiçi sıvıda potasyum iyonları. İkinci olarak, kas zarının iç yüzündeki -80 ile -90 milivolt arasındaki negatif potansiyel, pozitif yüklü sodyum iyonlarını lifin iç tarafına çekerken, aynı zamanda dışarı doğru çıkmaya çalışan pozitif yüklü potasyum iyonlarını engeller.

Şekil 7-3*B*'de gösterildiği gibi, asetilkolin kapılı kanalların açılmasının başlıca etkisi çok sayıda sodyum iyonlarının beraberinde çok sayıda pozitif yükü taşıyarak lifin içine hızla girmesidir. Bu etki, kas lifi zarının içinde *son plak potansiyeli* denilen yerel bir pozitif potansiyel değişikliği oluşturur. Daha sonra, son plak potansiyeli kas zarı boyunca yayılan aksiyon potansiyelini başlatır ve böylece kas kasılmasına neden olur.

Salıverilen Asetilkolinin Asetilkolinesterazla Yıkılması. Asetilkolin sinaptik aralığa salıverildiğinde, aralıkta bulunduğu sürece asetilkolin reseptörlerini aktive etmeye devam eder. Bununla birlikte iki yolla hızla uzaklaştırılır: (1) Asetilkolinin çoğu, presinaptik sinir ucu ile postsinaptik kas zarı arasındaki sinaptik aralığı dolduran ince süngerimsi bağ dokusu tabakasına büyük ölçüde tutunmuş bulunan *asetilkolinesteraz* enzimi tarafından yıkılır. (2) Küçük bir miktar asetilkolin sinaptik aralığın dışına yayılır ve artık kas lifi zarını etkileyemez.

Asetilkolinin sinaptik aralıkta kaldığı kısa süre -en çok birkaç milisaniye—normalde kas lifini uyarmak için yeterlidir. Daha sonra asetilkolinin hızla uzaklaştırılması, ilk aksiyon potansiyelinin ardından derlenen kas lifinin ilk yeniden uyarılmasının sürmesini engeller.

Son Plak Potansiyeli ve İskelet Kası Lifinin Uyarılması

Asetilkolin-kapılı kanallar açıldığı zaman kas lifine birdenbire sodyum iyonlarının girmesi, *yerel son plak bölgesinde* zarın iç yüzünde potansiyelin pozitif yönde 50-75 milivolt kadar artmasına neden olarak *son plak potansiyeli* adı verilen bir *yerel potansiyel* yaratan elektriksel potansiyele neden olur. Bölüm 5'den anımsanacağı gibi, sinir zarı potansiyelinde 20-30 milivolttan fazla ani bir artış normalde giderek daha fazla sodyum kanalının açılması, böylece kas lifi zarında bir aksiyon potansiyelinin başlaması için yeterlidir.

Şekil 7-4'de aksiyon potansiyelini başlatan bir son plak potansiyelinin ilkesi gösterilmektedir. Şekilde üç ayrı son plak potansiyelinin görülmektedir. A ve C son plak potansiyelleri aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar zayıftır, fakat şekilde kaydedildiği gibi zayıf lokal son plak

voltaj değişiklikleri oluştururlar. Tersine, B son plak potansiyeli çok daha güçlüdür ve yeterince sodyum kanallarının açılmasına neden olur; böylece giderek daha fazla sodyum iyonunun lifin içine girmesinin oluşturduğu kendini yenileyen etki aksiyon potansiyelini başlatır. A'daki son plak potansiyelinin zayıflığı, asetilkolin reseptör bölgesinde asetilkolinle yarışarak, asetilkolinin kanallardaki açıcı etkisini bloke eden *kürar* ile kas lifinin zehirlenmesinden kaynaklanmaktadır. C'deki son plak potansiyelinin zayıflığı, bir bakteriyel toksin olan *botulismus toksin*inin sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Sinir-Kas Kavşağındaki İletim İçin Güvenlik Faktörü: Kavşak Yorgunluğu. Genellikle sinir kas kavşağına ulaşan her uyarı kas lifini uyarmak için gerekenden yaklaşık üç kat fazla son plak potansiyeline yol açar. Bu nedenle, normal sinir-kas kavşağının yüksek bir *güvenlik faktörü*ne sahip olduğu söylenir. Bununla birlikte, sinir lifinin birkaç dakika süreyle, saniyede 100 kezden çok uyarılması, her uyarı ile salıverilen asetilkolin vezikülünün sayısını sıklıkla azaltır; bu nedenle uyarılar kas lifine geçmeyi başaramaz. Bu durum sinir-kas kavşağının *yorgunluğu* olarak adlandırılır ve sinapslar aşırı uyarıldığı zaman ortaya çıkan merkezi sinir sistemindeki sinaps yorgunluğunun benzeridir. Normal koşullarda sinir-kas kavşağında ölçülebilir yorgunluk seyrek olarak, yalnızca kas aktivitesinin çok bitkin düşürücü düzeylerinde ortaya çıkar.

Asetilkolin Oluşumu ve Salıverilmesinin Moleküler Biyolojisi

Sinir-kas kavşağında asetilkolinin yapımı ve salıverilmesi aşağıdaki basamakları izleyerek ortaya çıkar.

1. Yaklaşık 40 nanometre çapındaki küçük veziküller, omurilikteki motor nöronların hücre gövdesinde Golgi aygıtı tarafından yapılır. Bu veziküller omurilikteki hücre gövdesinden periferik sinir liflerinin uçlarındaki sinir kas kavşağına kadar aksonun merkezinde aksoplazma akımı ile taşınır. Bu küçük veziküllerin yaklaşık 300.000 tanesi bir iskelet kası son plağının sinir sonlarında toplanır.
2. Asetilkolin sinir lifinin sonundaki sitozolde sentezlenir, sonra veziküllerin zarından veziküllerin içine taşınır. Burada, her vezikülde yaklaşık 10.000 asetilkolin molekülü olmak üzere oldukça yoğun biçimde depolanır.
3. Bir aksiyon potansiyeli sinir sonuna ulaştığında, sinir sonunda bol miktarda voltaj-kapılı kalsiyum kanalı olduğundan, sinir ucunun zarındaki çok sayıdaki kalsiyum kanalını açar. Sonuç olarak sinir sonunun içindeki kalsiyum iyonu konsantrasyonu 100 kat artar; bu da asetilkolin veziküllerinin sinir sonu zarıyla birleşme hızını 10.000 kat artırır. Bu birleşme birçok vezikülün yırtılmasına neden olarak sinaptik aralığa asetilkolin *ekzositoz*una olanak sağlar. Genellikle 125 kadar vezikül her aksiyon potansiyeli ile yırtılır. Daha sonra birkaç milisaniye içerisinde asetilkolin, asetilkolinesteraz ile asetat iyonu ve koline parçalanır; kolin yeniden asetilkolin oluşturulmasında kullanılmak üzere aktif olarak sinir sonuna geri alınır. Bu olaylar zinciri 5-10 milisaniye içinde gerçekleşir.
4. Sinir sonlarında bulunan veziküllerin sayısı ancak birkaç bin sinir uyarısının taşınmasına izin vermeye yeterlidir. Bu nedenle, sinir-kas kavşağının işlevinin sürebilmesi için, hızla yeni veziküllerin yapılmasına gerek duyulur. Her aksiyon potansiyeli bittikten sonra birkaç saniye içinde, sinir sonu zarında "örtülü çukurlar" belirir. Bunlar sitozolün kasılabilir proteinleri, özellikle orijinal vezikül alanlarında zarın altına tutunan *klatrin* tarafından oluşturulur. Yaklaşık 20 saniye içinde proteinler kasılarak çukurların zarın iç yüzüne doğru ayrılıp yeni vezikülleri oluşturmasını sağlar. Sonraki birkaç saniye içinde asetilkolin bu veziküllerin içine taşınır ve bu veziküller yeni bir asetilkolin salıverilme döngüsü için hazırdırlar.

Sinir-Kas Kavşağında İletimi Artıran ya da Engelleyen İlaçlar

Asetilkolin-Benzeri Etkiyle Kas Lifini Uyaran İlaçlar. *Metakolin, karbakol* ve *nikotin* gibi birçok bileşik, kas lifinde asetilkolinle aynı etkiye sahiptir. Bu maddelerle asetilkolin arasındaki farklılık, bu maddelerin kolinesteraz ile yıkılmamaları ya da yavaşça yıkılarak etkilerinin birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürmesidir. Bu maddeler asetilkolin reseptörlerinin bulunduğu motor son plakta kas lifi zarında bölgesel depolarizasyon alanları yaratarak iş görürler. Daha sonra her seferinde kas lifi bir önceki kasılmadan derlendiğinde, bu depolarize alanlar sızdırdıkları iyonlar nedeniyle yeni bir aksiyon potansiyeli başlatarak kas spazmına neden olurlar.

Asetilkolinesterazı İnaktive Ederek Sinir-Kas Kavşağını Uyaran İlaçlar. Özellikle iyi bilinen üç madde olan *neostigmin, fizostigmin* ve *diizopropil florofosfat* sinapslardaki asetilkolinesterazı inaktive eder. Bunun sonucunda asetilkolin artık hidrolize edilemez. Bu nedenle her ardışık sinir uyarısıyla ek asetilkolin birikir ve art arda kas lifini uyarır. Kasa birkaç sinir uyarısı bile ulaşsa, bu durum *kas spazmı*na neden olur. Ne yazık ki, larinks spazmı nedeniyle kişinin boğularak ölümüne bile yol açabilir.

Neostigmin ve fizostigmin asetilkolinesterazla birleşerek onu birkaç saatliğine inaktive eder. Bu süre sonunda bu ilaçlar asetilkolinesterazdan ayrıldıktan sonra, esteraz yeniden aktif hale geçer. Oysa ki güçlü bir "sinir" gazı zehiri

olarak askeri potansiyele sahip olan diizopropil florofosfat asetilkolinesterazı haftalarca inaktive eder. Bu da onun özellikle ölümcül bir zehir olmasına neden olur.

Sinir-Kas Kavşağında İletimi Engelleyen İlaçlar. *Kürariform maddeler* olarak bilinen bir grup ilaç, uyarıların sinir ucundan kasa geçişini engelleyebilir. Örneğin D-tubokürarin kas lifi asetilkolin reseptörlerinde asetilkolinin etkisini engelleyerek kas zarı kanallarının geçirgenliğinde, bir aksiyon potansiyeli başlatmak için gerekli olan yeterli artışı önler.

Miyasteniya Gravis Kas Güçsüzlüğüne Neden Olur

Yaklaşık olarak 20.000 kişide bir görülen *miyasteniya gravis*, sinir-kas kavşağında, sinir lifinden kas lifine sinyal iletimindeki yetmezlik nedeniyle kas güçsüzlüğüne neden olur. Çoğu miyasteniya gravisli hastanın kanında patolojik olarak asetilkolin reseptörlerine saldıran antikorlar gösterilmiştir. Bu nedenle miyasteniya gravis, hastaların post-sinaptik sinir-kas kavşağında bulunan kendi asetilkolin reseptörlerini bloke eden ya da hasara uğratan antikorlar geliştirdiği otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir.

Neden ne olursa olsun, kas liflerinde ortaya çıkan son plak potansiyelleri çoğu kez voltaj-kapılı sodyum kanallarının açılmasını başlatmak için çok zayıftır, bu nedenle kas lifi depolarizasyonu ortaya çıkmaz. Hastalık yeterince şiddetli ise, hasta solunum kaslarının şiddetli güçsüzlüğünün sonucu olarak solunum yetmezliğinden ölebilir. Hastalık sinaptik aralıkta normalde daha çok miktarlarda asetilkolin birikmesini sağlayan *neostigmin* ya da diğer bazı antikolinesteraz ilaçlar tarafından birkaç saat süreyle iyileştirilebilir. Birkaç saat sonra yeni bir doz neostigmin gerekene kadar, bu hastaların bazıları birkaç dakika içinde neredeyse normal işlev görmeye başlarlar.

KAS AKSİYON POTANSİYELİ

Sinir lifinde aksiyon potansiyelinin başlaması ve iletimine ilişkin Bölüm 5'te tartışılan hemen hemen her şey, niceliksel farklılıklar dışında aynen iskelet kası liflerine de uyarlanabilir. Kas potansiyellerinin bazı niceliksel özellikleri aşağıdadır:

1. Dinlenim zar potansiyeli, iskelet kası liflerinde yaklaşık -80 ile -90 milivolt arasında-büyük miyelinli sinir liflerindekiyle aynıdır.
2. Aksiyon potansiyelinin süresi, iskelet kasında 1-5 milisaniye – büyük miyelinli sinirlerdekinin yaklaşık beş katıdır.
3. İletim hızı 3-5 m/sn olup, iskelet kasını uyaran büyük miyelinli sinir liflerindeki iletim hızının yaklaşık 1/13'üdür.

Aksiyon Potansiyelleri "Transvers Tübüller" Yoluyla Kas Lifinin İçine Yayılır

İskelet kası lifi o kadar büyüktür ki, onun yüzeyindeki zar boyunca yayılan aksiyon potansiyeli, lifin derin kısımlarında neredeyse hiç akım oluşturmaz. Ancak, maksimum kas kasılmasını sağlamak için akım, kas lifinin derinliklerine, ayrı miyofibrillerin yakınına girmelidir. Bu derine giriş, **Şekil 7-5**'te gösterildiği gibi kas lifinin bir tarafından diğer tarafına giren *transvers tübüller* (T tübülleri) boyunca aksiyon potansiyelinin iletimiyle sağlanır. T tübülündeki aksiyon potansiyeli kas lifinin içinde, miyofibrillerin hemen yakınında kalsiyum iyonlarının salıverilmesini sağlar ve bu kalsiyum iyonları daha sonra kasılmayı sağlar. Tüm bu süreç *uyarılma-kasılma* eşleşmesi olarak adlandırılır.

UYARILMA-KASILMA EŞLEŞMESİ

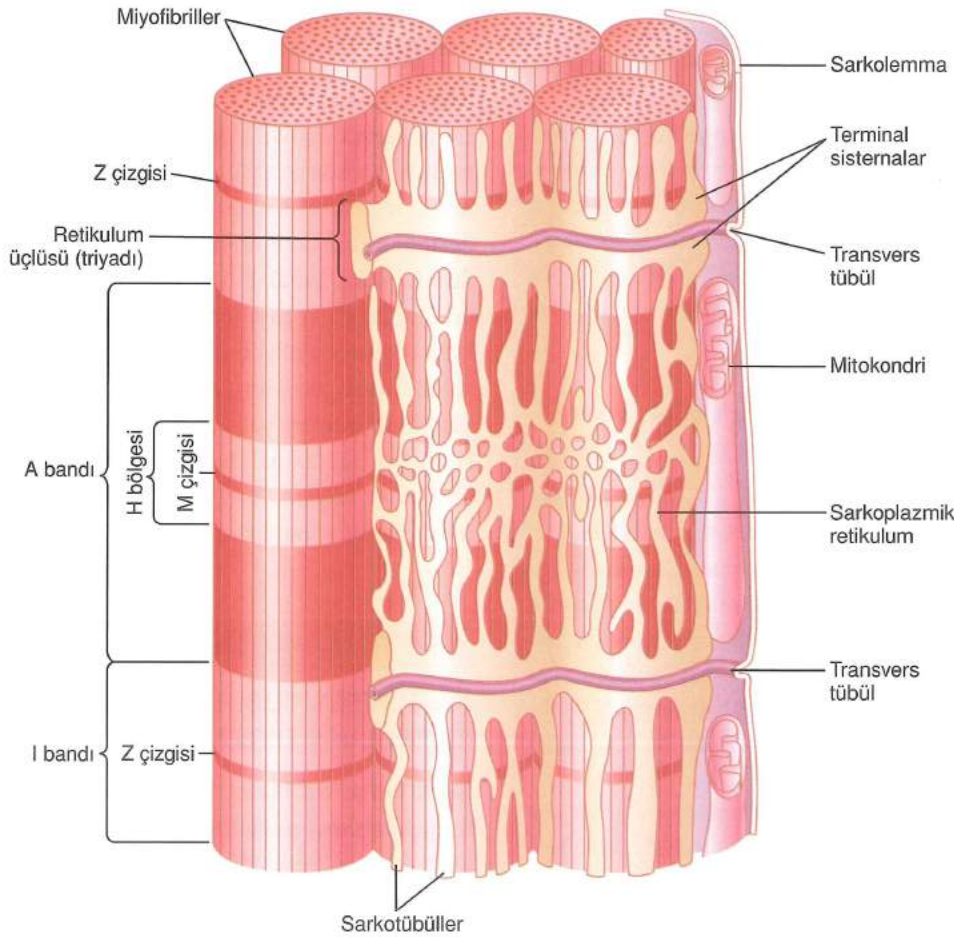
TRANSVERS TÜBÜL-SARKOPLAZMİK RETİKULUM SİSTEMİ

Şekil 7-5'te T tübül-sarkoplazmik retikulum sistemi tarafından sarılmış miyofibriller gösterilmektedir. T tübülleri küçüktür ve miyofibrilleri enlemesine geçerler. Hücre zarından başlar ve kas lifini bir tarafından diğer tarafına katederler. Şekilde gösterilmemiş olmakla birlikte, bu tübüller kendi aralarında dallanır, böylece tüm miyofibrillerin arasında eksiksiz T tübül ağları oluştururlar. Ayrıca, *T tübülleri hücre zarından köken aldıkları yerde kas lifinin dışına açılırlar.* Bu nedenle T tübülleri kas lifini saran hücredışı sıvıyla bağlantılıdır ve lümenlerinde hücredışı sıvı bulundururlar. Başka bir deyişle *T tübülleri gerçekte hücre zarının içe doğru uzantılarıdırlar*. Bu nedenle bir aksiyon potansiyeli kas lifi zarının üzerinde yayılırken, bir potansiyel değişikliği T tübülleri boyunca kas lifinin derinliklerine de yayılır. Bu T tübüllerini saran elektrik akımları daha sonra kas kasılmasını ortaya çıkarır.

Şekil 7-5'te sarkoplazmik retikulum sarı renkte gösterilmektedir. Bu sarkoplazmik retikulum iki ana bölümden oluşmaktadır: (1) *Terminal sisterna* adı verilen T tübüllerine bitişik büyük bölmeler ve (2) gerçekten kasılan miyofibrillerin tüm yüzeylerini saran uzun longitüdinal tübüller.

SARKOPLAZMİK RETİKULUMDAN KALSİYUM İYONLARININ SALIVERİLMESİ

Sarkoplazmik retikulumun ayırıcı özelliklerinden biri vezikül tübüllerinin içinde yüksek konsantrasyonda kalsiyum iyonlarının bulunması ve komşu T tübülünde bir



Şekil 7-5. Transvers (T) tübül-sarkoplazmik retikulum sistemi. T tübüllerinin hücre zarının dışı ile kas lifinin derin bölgeleri arasında iletişim kurduğuna dikkat ediniz. Her T tübülü, kasılan asıl miyofibrillerin tüm yanlarını saran longitudinal sarkoplazmik retikulum tübüllerinin sonlarına yakın uzanır. Bu çizim, bir sarkomer başına T tübülü olan (Z çizgisinde bulunan) kurbağa kasından yapılmıştır. Memeli kalp kasında benzer bir düzenleme vardır, fakat memeli iskelet kasında sarkomer başına iki T tübülü bulunur (A-I bantları bağlantı noktasındadır).

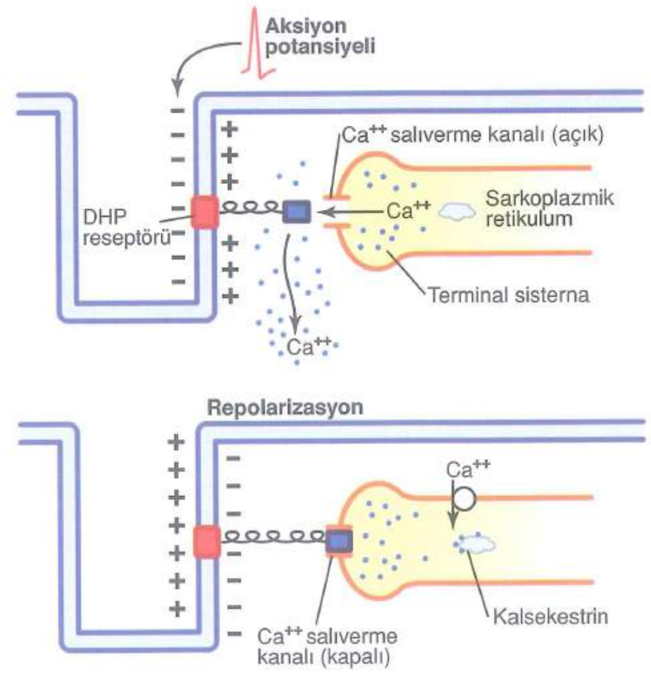
aksiyon potansiyeli ortaya çıktığında bu iyonların çoğunun her vezikülden salıverilmesidir.

Şekil 7-6 ve **7-7**'de T tübülündeki aksiyon potansiyelinin, T tübülüne bitişik sarkoplazmik retiküler sisternalarının içine akıma neden olduğu gösterilmektedir. Aksiyon potansiyeli T tübülüne ulaştığında voltaj değişikliği bitişik sarkoplazmik retikulum sisternasındaki *kalsiyum salıverme kanallarına (riyanodin reseptör kanalları)* bağlı olan *dihidropiridin reseptörleri* tarafından algılanır (**Şekil 7-6**'ya bakınız). Dihidropiridin reseptörlerinin aktivasyonu hem sisterna zarlarında hem de onların bağlandığı longitudinal tübüllerde çok sayıda kalsiyum salıverme kanalının açılmasını tetikler. Bu kanallar birkaç milisaniye süreyle açık kalır, yeterince kalsiyum iyonu miyofibrilleri saran sarkoplazmanın içine salıverilir ve Bölüm 6'da anlatıldığı gibi kasılmaya neden olur.

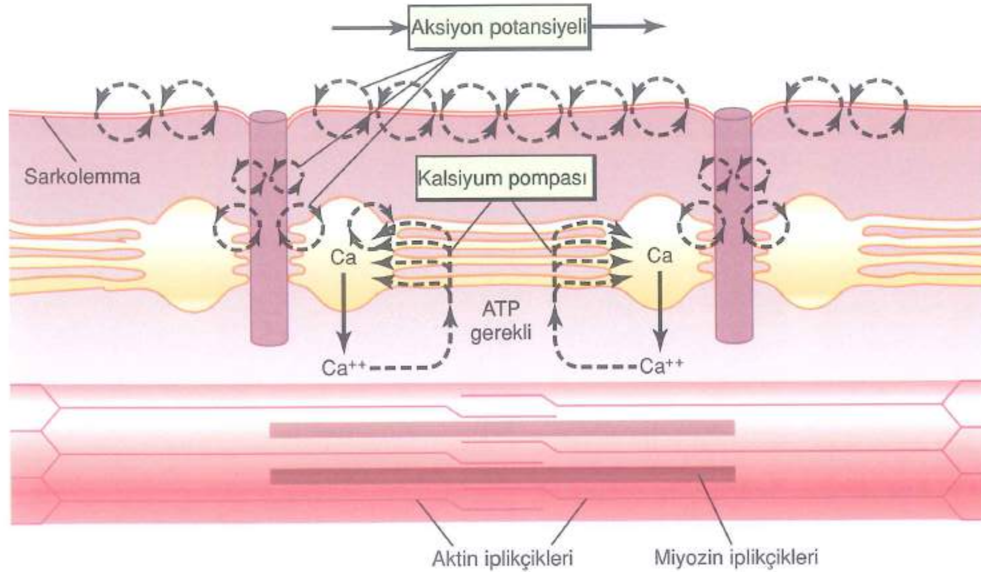
Bir Kalsiyum Pompası Kasılma Gerçekleştikten Sonra Miyofibril Sıvısından Kalsiyum İyonlarını Uzaklaştırır. Kalsiyum iyonları bir kez sarkoplazmik tübüllerden salıverildiğinde ve miyofibriller arasında yayıldığında, kalsiyum iyonları yüksek konsantrasyonda kaldığı sürece kas kasılması devam eder. Bununla birlikte, sarkoplazmik retikulumun duvarlarında yerleşmiş olan sürekli aktif bir kalsiyum pompası, kalsiyum iyonlarını miyofibrillerden sarkoplazmik tübüllere geri pompalar (**Şekil 7-6**'ya bakınız). Bu pompa, tübüllerin içinde kalsiyum iyonlarını yaklaşık 10.000 kat konsantre edebilir. Ayrıca, retikulumun içinde bulunan *kalsekestrin* adlı bir protein, 40 kat daha çok kalsiyumu bağlayabilir.

Kalsiyum İyonlarının Uyarıcı "Vuru"su. Normal dinlenim durumunda miyofibrilleri çevreleyen sitozoldeki kalsiyum iyon konsantrasyonu ($<10^{-7}$ molar) kasılma oluşturamayacak kadar azdır. Bu nedenle troponin-tropomiyozin kompleksi aktin filamentlerini inhibe durumda tutar ve kasın gevşek kalmasını sağlar.

Bunun tersine, T tübülü ve sarkoplazmik retikulum sisteminin tam uyarılması, miyofibril sıvısında 2×10^{-4} molar kadar yüksek (500 katlık bir artış) kalsiyum iyon



Şekil 7-6. İskelet kasında uyarılma-kasılma eşleşmesi. *Üstteki resimde* T tübülündeki bir aksiyon potansiyeli gösterilmektedir. Bu potansiyel, voltajı algılayan dihidropiridin reseptörlerinde *(DHP)* biçimsel değişikliğe neden olarak sarkoplazmik retikulumun terminal sisternasındaki Ca^{++} salıverme kanallarının açılmasını ve sarkoplazmanın içine hızla Ca^{++} difüze olmasını sağlar ve kas kasılmasını başlatır. Repolarizasyon sırasında *(alttaki resim)* DHP reseptöründeki biçimsel değişiklik Ca^{++} salıverme kanallarını kapatır ve adenozin trifosfat-bağımlı kalsiyum pompası tarafından Ca^{++} sarkoplazmadan sarkoplazmik retikulumun içine taşınır.



Şekil 7-7. Kasta uyarılma-kasılma eşleşmesi. (1) Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salıverilmesine neden olan bir aksiyon potansiyeli ve sonra (2) bir kalsiyum pompası ile kalsiyum iyonlarının geri alınmasının gösterilişi. ATP, adenozin trifosfat.

konsantrasyonunu sağlamaya yeterli kalsiyum iyonunun salıverilmesine neden olur. Bu düzey, maksimum kas kasılması için gerekli olan düzeyin yaklaşık 10 katıdır. Hemen sonra kalsiyum pompası, kalsiyum iyonlarını yeniden azaltır. Olağan *iskelet kası* lifinde bu kalsiyum "vuru"sunun toplam süresi yaklaşık saniyenin 1/20'si kadar sürer, ancak bazı liflerde birkaç kat daha uzun, diğerlerinde birkaç kat daha kısa sürebilir. (Kardiyak aksiyon potansiyelinin uzun sürmesi nedeniyle kalp kasında kalsiyum vurusu saniyenin yaklaşık 1/3'ü kadar sürer.)

Bu kalsiyum vurusu sırasında kas kasılması gerçekleşir. Eğer kasılma uzun aralıklarla kesilmeksizin sürecekse, Bölüm 6'da anlatıldığı gibi, bir dizi yineleyici aksiyon potansiyelleri tarafından kalsiyum vurusu dizisi başlatılması gerekmektedir.

Kaynaklar

Also see the Bibliography for Chapters 5 and 6.

Beeson D: Synaptic dysfunction in congenital myasthenic syndromes. Ann N Y Acad Sci 1275:63, 2012.

Budnik V, Salinas PC: Wnt signaling during synaptic development and plasticity. Curr Opin Neurobiol 21:151, 2011.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491, 2008.

Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al: The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1275:123, 2012.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesth 103:108, 2009.

Farrugia ME, Vincent A: Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. Curr Opin Neurol 23:489, 2010.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease. Br J Anaesth 99:132, 2007.

Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS: Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. Muscle Nerve 47:649, 2013.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction. J Clin Invest 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol 8:427, 2012.

Rahimov F, Kunkel LM: The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. J Cell Biol 201:499, 2013.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle. J Physiol 587:3149, 2009.

Ruff RL: Endplate contributions to the safety factor for neuromuscular transmission. Muscle Nerve 44:854, 2011.

Sine SM: End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. Physiol Rev 92:1189, 2012.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 10:797, 2002.



Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması

DÜZ KASIN KASILMASI

Bölüm 6 ve 7'nin konusu iskelet kası idi. Şimdi, genellikle 1-5 mikrometre çapında ve sadece 20-500 mikrometre uzunluğunda, daha küçük liflerden oluşan düz kasa dönüyoruz. Aksine, iskelet kası liflerinin çapı 30 kat kadar fazla ve boyu yüzlerce kat uzundur. İskelet kasındaki birçok kasılma ilkeleri düz kasa da uyarlanabilir. En önemlisi, düz kasta da iskelet kasında olduğu gibi miyozin ve aktin iplikçikleri arasındaki aynı çekici güçler kasılmaya yol açar, fakat düz kas liflerinin iç fiziksel düzenlenmesi tamamen farklıdır.

DÜZ KAS TİPLERİ

Her organın düz kası çeşitli bakımlardan diğer organlarınkinden ayırt edilebilir: (1) fiziksel boyutları, (2) demet veya katlar halinde organizasyonu, (3) farklı tiplerdeki uyaranlara verdiği yanıt, (4) inervasyon özellikleri ve (5) işlevi. Ancak, kolaylık olması nedeniyle düz kas genel olarak **Şekil 8-1**'de de görüldüğü gibi iki temel tipe ayrılabilir: *çok-birimli düz kas* ve *üniter* (veya *tek-birimli*) *düz kas.*

Çok-Birimli Düz Kas. Çok-birimli düz kas birbirinden ayrılmış düz kas liflerinden oluşur. Her lif diğerinden bağımsız olarak iş görür ve sıklıkla, iskelet kası liflerindeki gibi, tek bir sinir sonlanması ile inerve edilir. Ayrıca, bu liflerin dış yüzleri, iskelet kası liflerindeki gibi, lifleri birbirinden ayırarak yalıtan ince kollajen ve glikoprotein fibrillerin karışımından oluşan ince bir bazal zar tabakası ile kaplanmıştır.

Çok-birimli düz kas liflerinin en önemli özelliği, her lifin diğerlerinden bağımsız kasılabilmesi ve ağırlıklı olarak sinir sinyalleri ile kontrol edilmeleridir. Bunun aksine, üniter düz kaslar büyük oranda sinir-dışı uyaranlarla kontrol edilir. Gözün silyer kası, gözün iris kası ve sempatik sinir sistemi ile uyarıldıklarında tüylerin dikleşmesine neden olan piloerektör kaslar çok-birimli düz kaslara bazı örneklerdir.

Üniter Düz Kaslar. Bu kas tipi *sinsityal düz kas* veya *viseral düz kas* olarak da adlandırılır. "Üniter" terimi kafa karıştırıcıdır, çünkü tek kas lifleri anlamına gelmez. Onun yerine, tek bir birim gibi birlikte kasılan yüzlerce veya binlerce düz kas lifi kütlesi anlamına gelir. Lifler genellikle demet veya katlar halinde düzenlenmiştir ve hücre zarları birçok noktada birbirine yapışıktır, bu sayede bir kas lifinde oluşturulan güç yanındakine aktarılabilir. Ek olarak, hücre zarları, aksiyon potansiyellerinin bir kas hücresinden yanındaki hücreye serbestçe akabilmesini veya aksiyon potansiyeli dışındaki basit iyon akımlarının bir liften diğerine geçebilmesini ve böylelikle kas liflerinin birlikte kasılmasını sağlayan birçok *yarık bağlantı* ile birleştirilmiştir. Bu düz kas tipi, lifler arasındaki sinsityal bağlantılar nedeniyle *sinsityal düz kas* olarak da bilinir. Vücutta gastrointestinal kanal, safra kanalları, üreterler, uterus ve pek çok kan damarları gibi birçok iç organın duvarında bulunduğundan bunlara aynı zamanda *viseral düz kas* da denir.

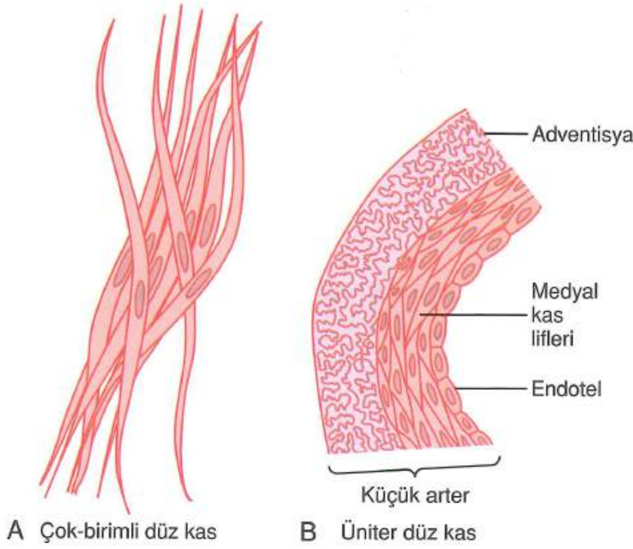
DÜZ KASTA KASILMANIN MEKANİZMASI

Düz Kas Kasılmasının Kimyasal Temeli

Düz kas, kimyasal özellikleri iskelet kasındaki aktin ve miyozin iplikçiklerine benzeyen *aktin* ve *miyozin iplikçikleri* içerir. İskelet kasında kasılmanın kontrolü için gerekli olan troponin kompleksini içermez, bundan dolayı kasılmanın kontrol mekanizması farklıdır. Bu konu daha ayrıntılı olarak daha sonra bu bölümde tartışılmıştır.

Kimyasal çalışmalar düz kastan elde edilen aktin ve miyozin iplikçiklerinin, iskelet kasındakine benzer bir yolla birbiriyle etkileştiğini göstermiştir. Ayrıca, kasılma süreci kalsiyum iyonları ile aktive edilir ve kasılmada gerekli olan enerji adenozin trifosfatın (ATP) adenozin difosfata (ADP) yıkılmasından sağlanır.

Diğer taraftan, düz kas ile iskelet kasının fiziksel organizasyonunda olduğu kadar, uyarılma-kasılma eşleşmesi, kasılma işleminin kalsiyum iyonlarıyla kontrolü, kasılma



Şekil 8-1. Çok-birimli (**A**) ve üniter (**B**) düz kas.

süresi ve kasılma işlemi için gerekli olan enerji miktarı arasında da büyük farklılıklar vardır.

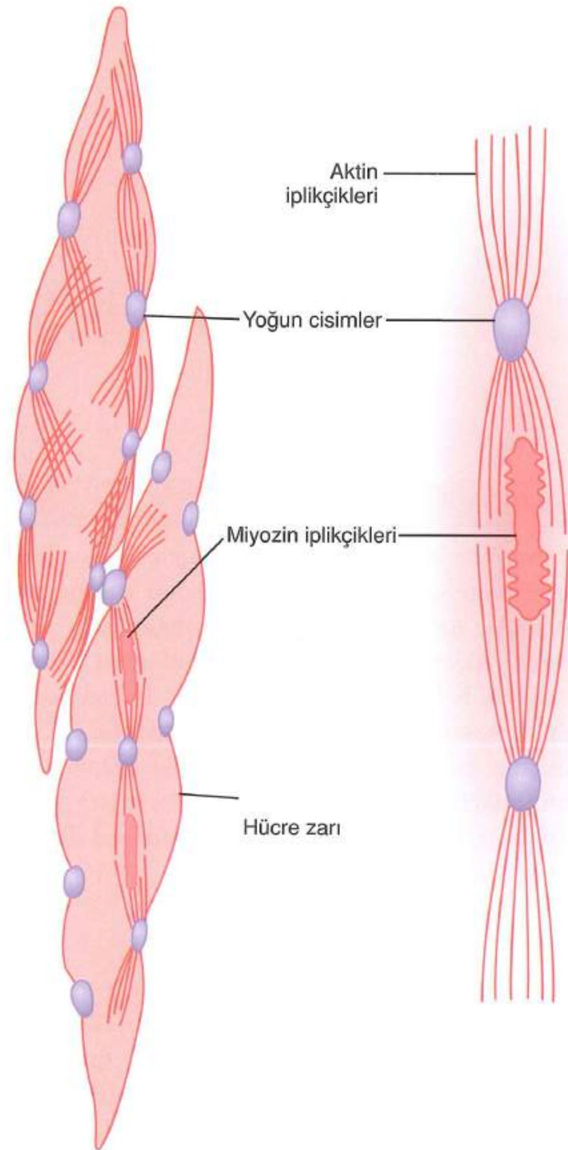
Düz Kas Kasılmasının Fiziksel Temeli

Düz kasta iskelet kasındaki aktin ve miyozin filamentlerinin çizgili yerleşimi yoktur. Onun yerine, elektron mikrografik tekniklerle görüntülenen çok sayıda aktin iplikçiklerinin *yoğun cisimlere* tutunduğu fiziksel organizasyon **Şekil 8-2**'de gösterilmiştir. Bu cisimlerin bazıları hücre zarına tutunmuş, diğerleri hücre içinde dağılmıştır. Komşu hücrelerin zarda bulunan yoğun cisimlerinin bazıları hücrelerarası protein köprüleri ile birbirine bağlanmaktadır. Kasılmanın gücü başlıca bu bağlarla bir hücreden diğerine geçmektedir.

Kas lifinde aktin iplikçikleri arasına serpiştirilmiş miyozin iplikçikleri bulunmaktadır. Bu iplikçiklerin çapı aktin iplikçiklerinin iki katından fazladır. Elektron mikrografik kesitlere bakıldığı zaman, genellikle miyozin iplikçiklerinin 5-10 katı kadar aktin iplikçiği olduğu görülür.

Şekil 8-2'nin sağında düz kas hücrelerindeki tek bir kasılabilir birimin varsayılan yapısında, iki yoğun cisimden çok sayıda aktin iplikçiği ışınsal görünümde yayılmaktadır; bu iplikçikler yoğun cisimlerin arasında orta kısımda yerleşmiş olan tek bir miyozin filamentinin üstüne binerek sonlanır. Bu kasılabilir birim, iskelet kasının kasılabilir birimine benzemekle birlikte iskelet kasındaki yapısal düzenlilik yoktur; onun yerine düz kasın yoğun cisimleri iskelet kasındaki Z diskleri ile aynı işe yarar.

Bir başka farklılık da, miyozin iplikçiklerin çoğu "yan kutup" adı verilen çapraz köprüler şeklinde düzenlendiğinden, bir taraftaki köprüler bir yöne kayarken, diğer taraftaki köprüler aksi yöne kayarlar. Bu yapılanma, miyozinin aktini bir uçta bir yana doğru çekerken aynı anda başka bir aktin iplikçiğini başka bir bölümde zıt yöne doğru çekmesini sağlar. Bu düzenlemenin önemi, iskelet kasında kasılmayla kasın boyunun %30'dan az oranda kısalması, buna karşın düz kasta bu oranın %80'e çıkmasıdır.



Şekil 8-2. Düz kasın fiziksel yapısı. Üst soldaki lif yoğun cisimden yayılan aktin iplikçiklerini göstermektedir. Alt soldaki lif ve sağdaki şekil miyozin iplikçikleri ile aktin iplikçikleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Düz Kas Kasılması ile İskelet Kası Kasılmasının Karşılaştırılması

İskelet kaslarının çoğunun hızlı kasılıp gevşemelerine karşın, çoğu düz kas kasılması bazen saatler veya günler süren uzamış tonik kasılmadır. Dolayısıyla, düz kasın hem fiziksel hem kimyasal özelliklerinin iskelet kası kasılmasından farklı olacağı açıktır. Bu farklılıkların bazıları takip eden bölümde sıralanmıştır.

Miyozin Çapraz Köprülerinin Yavaş Döngüsü. Düz kastaki miyozin çapraz köprü döngüsünün hızı -aktine tutunma, sonra aktinden ayrılma ve yeni bir döngü için tekrar bağlanma şeklindeki-, iskelet kasındakinden daha yavaştır; sıklığı iskelet kasındakinin 1/10 ile 1/300'ü kadar küçüktür. Buna karşın, kasılma gücünü belirleyen temel faktör olan çapraz köprülerin aktin iplikçiklerine bağlı kaldığı *zaman diliminin* düz kasta fazlaca arttığına inanılmaktadır. Döngünün yavaş olmasının olası bir nedeni çapraz köprü başlarının iskelet kasındakinden çok daha az ATPaz aktivitesine sahip olmasıdır ve böylece başların hareketi için enerji sağlayan ATP yıkımı büyük miktarda azalarak döngünün hızını da yavaşlatır.

Düz Kas Kasılmasını Devam Ettirmek İçin Düşük Enerji Gereksinimi. Düz kasta aynı kasılma gerimini devam ettirmek için gerekli olan enerji, iskelet kasındakinin sadece 1/10 ile 1/300'ü kadardır. Bu durumun çapraz köprülerin bağlanma ve ayrılma döngüsünün yavaş olmasından ortaya çıktığına inanılmaktadır, çünkü süresinden bağımsız olarak her döngü için sadece bir ATP döngünün molekülüne ihtiyaç vardır.

Düz kasın enerji kullanımındaki bu tutumluluk bütün vücudun enerji ekonomisinde son derece önemlidir, çünkü bağırsaklar, mesane, safra kesesi ve diğer iç organlar sıklıkla tonik kas kasılmasını devamlı sürdürmektedir.

Toplam Düz Kas Dokusunda Kasılma ve Gevşeme Başlangıcının Yavaşlığı. Tipik bir düz kas dokusu uyarıldıktan 50-100 milisaniye kadar sonra kasılmaya başlar, yaklaşık 0,5 saniye sonra tam kasılmaya ulaşır ve sonraki 1-2 saniyede kasılma gücü düşer, toplam kasılma süresi 1-3 saniyedir. Bu, süre olarak iskelet kasının tek bir kasılmasının yaklaşık 30 katıdır. Birçok çeşidi olan düz kasta, bazı tiplerin kasılması 0,2 saniye kadar kısa veya 30 saniye kadar uzun olabilmektedir.

Düz kasta kasılmanın yavaş başlaması kadar, kasılmanın uzun sürmesi de çapraz köprülerin aktin iplikçikler ile bağlanması ve ayrılmasındaki yavaşlıktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ileride tartışılacağı gibi, kalsiyum iyonlarına yanıt olarak kasılmanın başlaması iskelet kasındakinden çok daha yavaştır.

Maksimum Kasılma Gücü Sıklıkla Düz Kasta İskelet Kasından Daha Büyüktür. Düz kasta miyozin iplikçiklerinin göreceli olarak az olmasına ve çapraz köprü döngü süresinin yavaş olmasına rağmen, düz kasın maksimum kasılma gücü sıklıkla iskelet kasınınkinden daha büyüktür-kesit alanı için kasılma gücü 3-4 kg/cm^2 olan iskelet kası ile karşılaştırıldığında düz kasta bu güç 4-6 kg/cm^2'dir. Düz kas kasılmasındaki bu büyük güç, miyozin çapraz köprülerinin aktin iplikçiklerine tutunma döneminin uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

"Mandal" Mekanizması Düz Kas Kasılmasını Uzun Süre Devam Ettirir. Düz kas bir kez tam kasıldığında, sürdürülen uyarılmanın miktarının sıklıkla başlangıç seviyesinin çok altına düşebilmesine rağmen, kas yine de tam kasılma gücünü sürdürebilir. Ayrıca, kasılmayı sürdürmek için tüketilen enerji genellikle çok azdır, bazen eşdeğer iskelet kas kasılmasının sürdürülmesi için gerekli olan enerjinin 1/300'ü kadar azdır. Buna "mandal" mekanizması denir.

Mandal mekanizmasının önemi, düz kasta az miktarda enerji kullanarak saatlerce tonik kasılmanın sürdürülebilmesini sağlayabilmesidir. Az miktarda sinirsel ya da hormonal uyarıcı sinyalin devamlılığına gereksinim vardır.

Düz Kasın Stres-Gevşemesi. Düz kasın diğer bir önemli özelliği, özellikle birçok içi boşluklu organlardaki viseral üniter tip düz kasların, uzatılma veya kısaltılmalarından sonraki saniyeler içinde hemen hemen orijinal kasılma *gücüne* dönebilme yeteneğidir. Örneğin, mesanedeki sıvı hacminin aniden artmasına bağlı olarak mesane duvarı düz kasının gerilmesi, kesede aniden basınç artışına neden olur. Bununla birlikte, sonraki 15 saniye ile bir dakika arasında mesane duvarında gerim devam etse de, basınç hemen hemen başlangıçtaki düzeyine döner. Daha sonra, eğer hacim bir kademe daha artarsa, tekrar aynı etki oluşur.

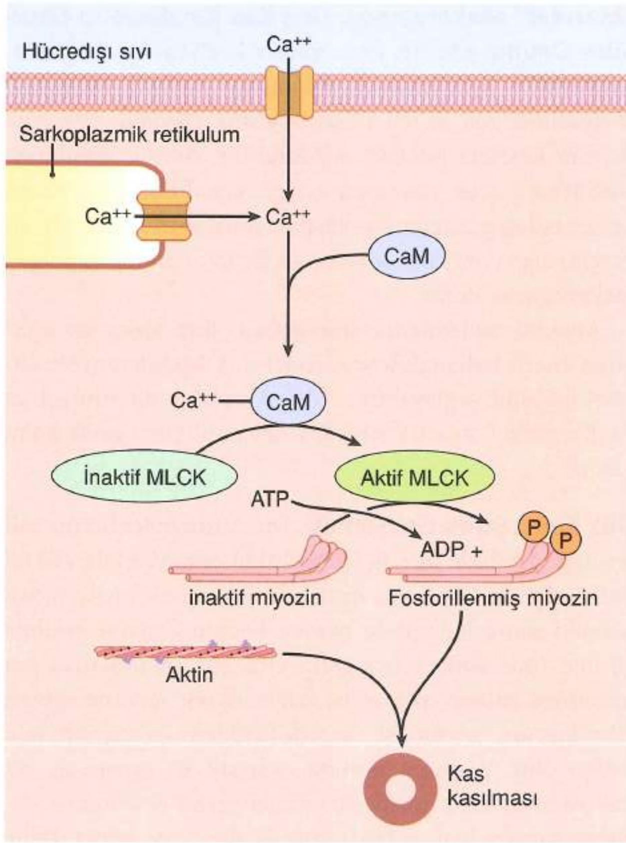
Bunun aksine, hacim aniden düşerse, basınç başlangıçta çok fazla düşer, fakat birkaç saniye veya dakikada ilk orijinal düzeyine döner. Bu fenomene *stres-gevşemesi* ve *ters stres-gevşemesi* denir. Bu, kısa zaman dilimleri dışında, içi boşluklu bir organın büyük hacim değişikliklerine rağmen lümenindeki basıncı uzun süre sabit düzeyde sürdürmesine izin vermesi nedeniyle önemlidir.

KASILMANIN KALSİYUM İYONLARI İLE DÜZENLENMESİ

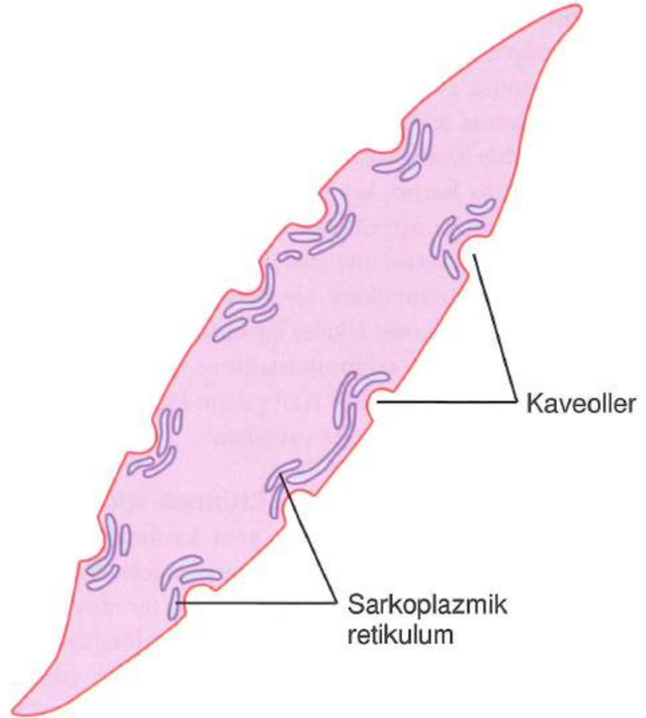
İskelet kasında olduğu gibi, hücreiçinde kalsiyum iyonlarındaki artış çoğu düz kas kasılmasını başlatan uyarıdır. Bu artış farklı tiplerdeki düz kaslarda düz kas lifinin sinirsel ya da hormonal yolla uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin kimyasal çevresindeki değişikliklerle meydana gelebilir.

Düz kasta, iskelet kas kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonlarının aktifleştirdiği düzenleyici protein olan troponin bulunmaz. Onun yerine düz kas kasılması bir sonraki bölümde anlatıldığı gibi çok farklı bir mekanizma ile uyarılır.

Kalsiyum İyonları Miyozin Kinaz Aktivasyonunu ve Miyozin Başının Fosforilasyonunu Sağlamak Üzere Kalmodulinle Birleşir. Düz kas hücreleri, troponin



Şekil 8-3. Hücre zarındaki kanallardan veya sarkoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) girdiğinde hücreiçi Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Ca^{+2} kalmoduline (CaM) bağlanarak miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eden Ca^{+2}-CaM kompleksini oluşturur. Aktif MLCK, miyozin hafif zincirini fosforilleyip miyozin başının aktine bağlanmasını sağlayarak düz kasta kasılmaya neden olur. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; P, fosfat.



Şekil 8-4. Büyük bir düz kas lifinde sarkoplazmik tübüllerin kaveol denilen hücre zarı girintileri ile ilişkisi görülüyor.

yerine çok miktarda *kalmodulin* adı verilen diğer bir düzenleyici protein içerirler (**Şekil 8-3**). Bu protein troponine benzese de, kasılmayı başlatma biçimi farklıdır. Kalmodulin miyozin çapraz köprülerini aktive ederek kasılmayı başlatır. Bu aktivasyon ve sonrasındaki kasılma, aşağıdaki sırayla meydana gelir.

1. Düz kasın sitozol sıvısındaki kalsiyum konsantrasyonu, kalsiyum kanalları aracılığı ile hücredışındaki sıvıdan kalsiyumun girişi ile ve/veya sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun serbestlenmesi ile artar.
2. Kalsiyum iyonları kalmodulin ile geri dönüşümlü olarak bağlanır.
3. Kalmodulin-kalsiyum kompleksi, fosforile edici bir enzim olan *miyozin hafif zincir kinaz* ile birleşerek onu aktive eder.
4. Her miyozin başının *düzenleyici zincir* denilen hafif zincirlerinden biri bu miyozin kinaza yanıt olarak fosforile olur. Bu zincir fosforile değilken, miyozin başının aktinle tutunma-ayrılma döngüsü oluşmaz. Fakat düzenleyici zincir fosforile olduğunda, miyozin başı aktin iplikçiği ile tekrarlayan bağlanma becerisi kazanır ve aralıklı olarak "çekmeler"in oluşturduğu tüm döngü sürecini başlatır, tıpkı iskelet kasında olduğu gibi ve sonuçta kas kasılmasına neden olur.

Kasılmaya Neden Olan Kalsiyum İyonlarının Kaynakları

Düz kasta iskelet kasına benzer şekilde kasılma ünitesinin kalsiyum iyonları tarafından aktive edilmesine rağmen, kalsiyum iyonlarının kaynakları farklıdır. Önemli bir farklılık, iskelet kas kasılması için gerekli kalsiyum iyonlarının hemen hemen tümünü sağlayan sarkoplazmik retikulum düz kasların pek çoğunda çok az gelişmiştir. Onun yerine, kasılmaya neden olan kalsiyum iyonlarının hemen hepsi aksiyon potansiyeli veya diğer uyaranlar sırasında hücredışı sıvıdan kas hücresi içine girer. Bu nedenle düz kas hücresi içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonu 10^{-7} molardan daha az iken hücredışındaki sıvıda 10^{-3} molardan daha büyüktür; bu durum kalsiyum kanallarının açılarak kalsiyum iyonlarının hücredışındaki sıvıdan hücre içine hızla difüzyonuna neden olur. Bu difüzyonun olabilmesi için gerekli süre genellikle 200-300 milisaniyedir ve buna kasılma başlamadan önceki *latent*

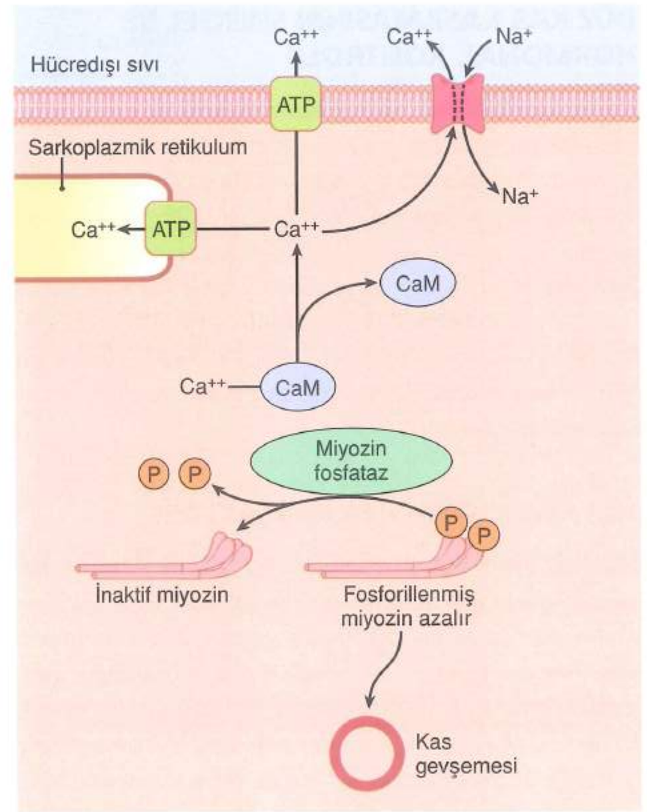
dönem denir. Bu latent dönem düz kasta iskelet kas kasılmasından yaklaşık 50 kat daha uzundur.

Düz Kasın Sarkoplazmik Retikulumunun Rolü. **Şekil 8-4**'da bazı büyük düz kas hücrelerinde hücre zarına yakın uzanan az gelişmiş sarkoplazmik tübüller görülmektedir. Hücre zarının *kaveol* denen küçük girintileri bu tübüllerin yüzeyine bitişiktir. Kaveollerin iskelet kasındaki transvers tübül sisteminin gelişmemiş bir eşdeğeri olduğu düşünülmektedir. Kaveollerde bir aksiyon potansiyeli yayıldığı zaman, iskelet kasında transvers tübüllerin longitudinal sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun serbestlenmesine neden olması gibi, bunların da bitişik sarkoplazmik tübüllerinden kalsiyum iyon serbestlenmesini uyardığına inanılmaktadır. Genelde, düz kas lifinde sarkoplazmik retikulum ne kadar yaygınsa kas o kadar hızlı kasılır.

Düz Kas Kasılması Hücredışındaki Sıvının Kalsiyum İyon Konsantrasyonuna Bağımlıdır. Hücredışı sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonunun normalde iskelet kasının kasılma gücüne çok az etki etmesine rağmen, bu çoğu düz kas için geçerli değildir. Hücredışındaki sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalin 1/3 ile 1/10'una düştüğünde, düz kas kasılması genellikle durur. Dolayısıyla, düz kas kasılmasının gücü genellikle hücredışındaki sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonuna yüksek oranda bağımlıdır.

Düz Kas Gevşemesinde Bir Kalsiyum Pompası Gereklidir. Düz kasın kasıldıktan sonra gevşemesi için kalsiyum iyonlarının hücreiçindeki sıvıdan uzaklaştırılması gerekir. Bu uzaklaştırma, kalsiyum iyonlarını düz kas lifinden hücredışı sıvıya veya eğer varsa, sarkoplazmik retikuluma pompalayan bir *kalsiyum pompası* ile yapılır (**Şekil 8-5**). Bu pompa ATP gerektirir ve iskelet kasındaki hızlı etkili sarkoplazmik retikulum pompası ile karşılaştırıldığında yavaş etkilidir. Bu nedenle, tek bir düz kas kasılması sıklıkla iskelet kasındaki gibi saniyenin onda biri ile yüzde biri arasında bir sürede değil, saniyeler boyunca sürer.

Kasılmanın Durması İçin Miyozin Fosfataz Önemlidir. Kalsiyum kanalları kapandığında ve kalsiyum pompası kalsiyum iyonlarını sitoplazmadan hücre dışına taşıdığında düz kas gevşemesi oluşur. Kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik seviyenin altına düştüğünde, miyozin başının fosforilasyonu dışında daha önce sozedilen olaylar otomatik olarak tersine döner. Bu tersine dönüş için düz kas hücresinin sitozolünde bulunan, düzenleyici hafif zincirden fosfatı ayıran *miyozin fosfataz* adlı başka bir enzime ihtiyaç vardır (**Şekil 8-5**). Daha sonra döngü durur ve kasılma sonlanır. Kasılmış kasın gevşemesi için gerekli zamanın büyük ölçüde hücredeki aktif miyozin fosfataz miktarına bağlı olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 8-5. Kalsiyum iyonlarının (Ca^{+2}) hücrenin dışına veya sarkoplazmik retikuluma pompalanmasıyla Ca^{+2} konsantrasyonu kritik seviyenin altına düşerek azaldığında düz kas gevşer. Daha sonra Ca^{+2} kalmodulinden (CaM) salınır ve miyozin fosfataz fosfati miyozin hafif zincirden ayırarak miyozin hafif zincirin aktini bırakmasına ve gevşemeye neden olur. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; Na^+, sodyum; P, fosfat.

Mandal Olayının Düzenlenmesi İçin Olası Mekanizma. Düz kasta mandal olayı önemli olduğundan ve birçok düz kas içeren organda çok fazla enerji harcanmadan tonusun uzun süre devam ettirilmesine izin verdiğinden, açıklamak için birçok denemeler yapılmıştır. Öne sürülen birçok mekanizma arasında en basit olanı şudur.

Miyozin kinaz ve miyozin fosfataz enzimlerinin ikisi de güçlü olarak aktive edildiğinde, miyozin başlarının döngü frekansı ve kasılmanın hızı büyük olur. Enzimlerin aktivasyonu azalırken döngü frekansı da azalır, fakat aynı zamanda bu enzimlerin aktivitelerinin ortadan kalkması miyozin başlarının döngüsel sürecin daha uzun bir kısmında aktin iplikçiklerine daha uzun süre bağlı kalmasına neden olur. Dolayısıyla, herhangi bir anda aktin iplikçiklerine bağlı baş sayısı çoktur. Aktine bağlı başların sayısı kasılmanın statik gücünü belirlediği için, gerim sürdürülür veya "mandallanır"; bu arada kas tarafından az enerji kullanılır çünkü bir başın ayrıldığı nadir durumlar dışında, ATP ADP'ye yıkılmaz.

DÜZ KAS KASILMASININ SİNİRSEL VE HORMONAL KONTROLÜ

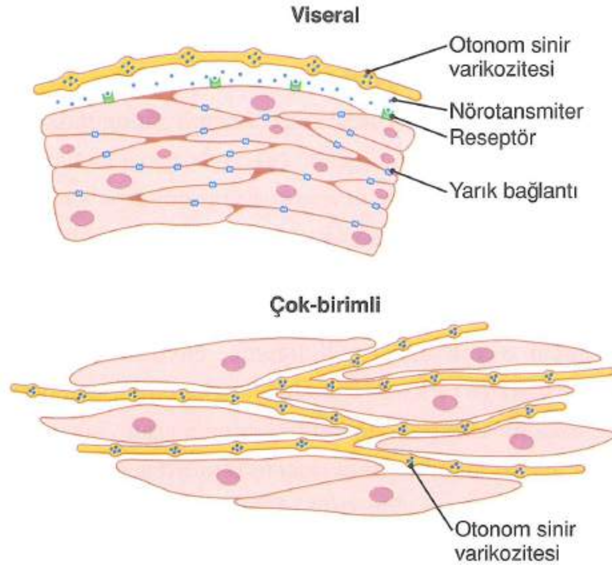
İskelet kası liflerinin sadece sinir sistemi ile uyarılmalarına rağmen, düz kas sinir sinyalleri ile, hormonal uyarı ile, kasın gerilmesi ile ve diğer çeşitli yollarla uyarılarak kasılabilir. Farklılığın başlıca nedeni, düz kas zarının kasılma işlemini başlatabilecek birçok reseptör protein tipi içermesidir. İskelet kasından diğer bir farkı da, başka reseptör proteinlerin düz kas kasılmasını inhibe etmesidir. Dolayısıyla bu bölümde, önce düz kas kasılmasının sinirsel kontrolünü daha sonra hormonal ve diğer kontrollerini tartışacağız.

DÜZ KASIN SİNİR-KAS KAVŞAKLARI

Düz Kas Sinir-Kas Kavşağının Fizyolojik Anatomisi. İskelet kası liflerinde bulunan çok düzenli sinir-kas kavşakları düz kasta yoktur. Onun yerine, düz kası inerve eden *otonom sinir lifleri* **Şekil 8-4**'de görüldüğü gibi, genellikle bir kas lifi tabakasının üstünde yaygın olarak dallanır. Çoğu zaman bu lifler düz kas liflerinin hücre zarları ile doğrudan temas etmezler, onun yerine kas hücrelerinden birkaç nanometreden birkaç mikrometreye varan uzaklıktaki düz kasın matriks örtüsüne transmiter maddelerini salgılayan *difüz bağlantılar* bulunur; daha sonra transmiter madde hücrelere yayılır. Ayrıca, kas hücrelerinin birçok tabakasının olduğu yerlerde, sinir lifleri genellikle sadece dış tabakayı inerve eder. Kasın uyarılması aksiyon potansiyelinin kas kütlesinde bu dış tabakadan iç tabakalara doğru iletimi veya transmiter maddenin ilave difüzyonu ile yayılır.

Düz kas liflerini inerve eden aksonlar, iskelet kas liflerinin motor son plaktaki tipik dallanan ayak sonlanmasma da sahip değildir. Onun yerine ince terminal aksonlar pek çoğu eksenleri boyunca dağılan birçok genişlemelere *(varikozite)* sahiptir. Bu noktalarda *Schwann hücreleri* ile sarılan aksonlar kesintiye uğradığından, transmiter maddeler varikozitelerin duvarından salgılanabilir. Varikozitelerde iskelet kasının son plağındaki gibi transmiter madde içeren veziküller vardır. İskelet kası kavşağındaki daima asetilkolin içeren veziküllerin tersine, otonom sinir lifi sonlanmalarındaki veziküller bazı liflerde *asetilkolin,* diğerlerinde *norepinefrin* ve kimi zaman başka maddeler de içerir.

Bazı nadir durumlarda, özellikle çok birimli düz kaslarda, varikoziteler aralarında en az 20–30 nanometrelik genişlik kalacak şekilde kas hücresi zarı tarafından bölünmüştür - bu genişlik iskelet kası kavşağındaki sinaptik yarık genişliğiyle aynıdır. Bunlara *temas bağlantıları* denir ve iskelet kasının sinir-kas kavşağındaki gibi işlev görürler; bu düz kas liflerinin kasılma hızı difüz bağlantılarla uyarılan liflerinkinden oldukça hızlıdır.



Şekil 8-6. Düz kasın yaygın dallanan ve pek çok varikoziteden nörotransmiter salgılayan otonom sinir lifleri ile uyarılması. Kas hücrelerinin tek bir birim ile temasta olduğu üniter (viseral) düz kas hücreleri yarık bağlantılarla bağlanmıştır, böylece depolarizasyon hızlıca bir hücreden diğerine yayılabilir. Çok-birimli düz kasta, her hücre yakın temasta olduğu otonom sinir varikozitelerinden serbestlenen bir nörotransmiter ile bağımsız olarak uyarılır.

Düz Kas Sinir-Kas Kavşağından Salgılanan Eksitatör ve İnhibitör Transmiter Maddeler. Düz kası inerve eden otonomik sinirler tarafından salgılanan en önemli transmiter maddeler *asetilkolin* ve *norepinefrindir,* fakat hiçbir zaman ikisi aynı sinir lifinden salgılanmaz. Asetilkolin bazı organların düz kas lifleri için eksitatör, diğer organların düz kasları için ise inhibitördür. Bir kas lifini asetilkolin uyarıyorsa, normalde norepinefrin inhibe eder. Tersine, asetilkolin lifi inhibe ediyorsa, norepinefrin genellikle uyarır.

Fakat bu farklı yanıtların nedeni nedir? Bunun yanıtı, hem asetilkolin hem de norepinefrinin, düz kasın hücre zarının yüzeyinde bulunan bir *reseptör protein* ile bağlanarak inhibe veya eksite etmesidir. Bazı reseptör proteinler *eksitatör reseptörler* iken diğerleri *inhibitör reseptörlerdir.* Dolayısıyla, reseptör tipi asetilkolinin mi yoksa norepinefrinin mi etkili olacağını ve buna bağlı olarak düz kasın inhibe mi yoksa eksite mi edileceğini belirler. Bu reseptörler otonom sinir sisteminin işlevleri ile ilişkili olan Bölüm 61'de daha detaylı olarak tartışılmıştır.

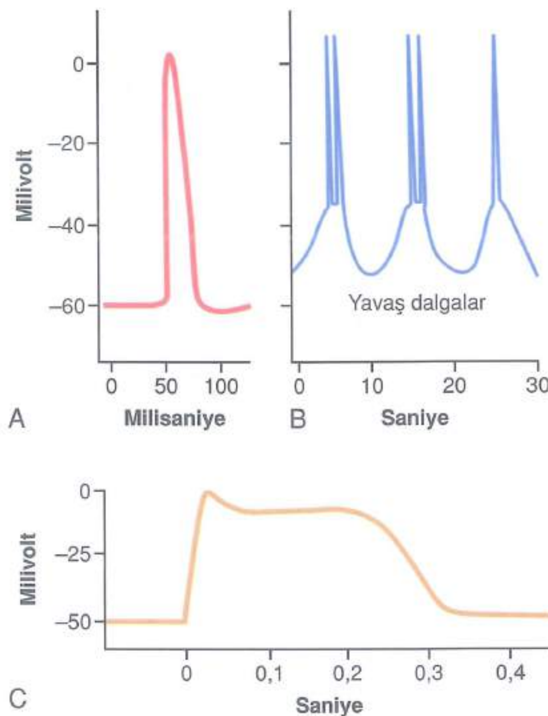
DÜZ KASTA ZAR POTANSİYELLERİ VE AKSİYON POTANSİYELLERİ

Düz Kasta Zar Potansiyelleri. Düz kasta zar potansiyelinin nicel değeri kasın o andaki durumuna bağlıdır. Normal dinlenim halinde, hücreiçi potansiyeli genellikle yaklaşık -50 ila -60 milivolt olup iskelet kasından yaklaşık 30 milivolt daha az negatiftir.

Üniter Düz Kasta Aksiyon Potansiyelleri. Üniter düz kasta (örneğin viseral kas) aksiyon potansiyeli iskelet kasındakiyle aynı biçimde oluşur. Bir sonraki kısımda belirtildiği gibi, çok-birimli düz kas liflerinin çoğunda ise genellikle meydana gelmez.

Viseral düz kasın aksiyon potansiyelleri iki biçimde meydana gelir: (1) dikensi potansiyeller veya (2) platolu aksiyon potansiyelleri.

Dikensi Potansiyeller. Çoğu üniter düz kas tipinde iskelet kasında görülen tipik dikensi aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır. Bu tip aksiyon potansiyelinin süresi **Şekil 8-7*A***'da görüldüğü gibi 10-50 milisaniyedir. Bu tip aksiyon potansiyelleri aşağıda tartışıldığı gibi çeşitli yollarla–örneğin, elektrik uyarısı ile, hormonların düz kasa etkisi ile, sinir liflerinden transmiter maddelerin etkisi ile, germe ile veya kas lifinin kendisinde spontan üretimi ile gibi-ortaya çıkarılabilir.



Şekil 8-7. A, Bir dış uyaranla meydana getirilmiş tipik düz kas aksiyon potansiyeli (dikensi potansiyel). **B,** İnce bağırsak duvarının düz kasında spontan olarak meydana gelen yavaş ritmik elektriksel dalgalar tarafından oluşturulan tekrarlayan dikensi potansiyeller. **C,** Uterus düz kas lifinden kaydedilen platolu aksiyon potansiyeli.

Platolu Aksiyon Potansiyelleri. **Şekil 8-7*C***' de bir düz kasın platolu aksiyon potansiyeli görülmektedir. Bu aksiyon potansiyelinin başlangıcı tipik dikensi potansiyel ile aynıdır. Ancak, kas lifi zarının hızlı repolarizasyonu yerine, repolarizasyon birkaç yüzden 1000 milisaniyeye (1 saniye) kadar gecikir. Üreter, bazı durumlarda uterus ve bazı tipteki damar düz kasları gibi düz kas lifi tiplerinde meydana gelen uzun süreli kasılmanın oluşabilmesinde plato önemlidir (Aynı zamanda bu aksiyon potansiyeli tipi Bölüm 9 ve 10'da tartışıldığı gibi, uzun kasılma süresi olan kalp kası liflerinde de görülür).

Düz Kas Aksiyon Potansiyellerinin Oluşmasında Kalsiyum Kanalları Önemlidir. Düz kas hücresinin zarı, iskelet kasından çok daha fazla voltaj-kapılı kalsiyum kanallarına, fakat daha az voltaj-kapılı sodyum kanallarına sahiptir. Dolayısıyla, çoğu düz kasta aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumun katkısı azdır. Onun yerine, aksiyon potansiyelinden başlıca sorumlu olan, kalsiyum iyonlarının lifin içine akımıdır. Bu, olay sinir lifleri ve iskelet kas liflerindeki sodyum kanalları gibi kendini yenileyici biçimde ortaya çıkar. Ancak, kalsiyum kanalları sodyum kanallarından çok daha yavaş açılır ve üstelik onlardan daha uzun süre açık kalır. Bazı düz kas liflerinin uzamış platolu aksiyon potansiyellerinden büyük ölçüde bu olay sorumludur.

Aksiyon potansiyeli sırasında hücrelere kalsiyum girişinin diğer bir önemli özelliği de, hücre içine giren kalsiyumun düz kas kasılma mekanizmasını doğrudan etkileyerek kasılmaya neden olmasıdır. Dolayısıyla kalsiyum bir defada iki iş görür.

Üniter Düz Kastaki Yavaş Dalga Potansiyelleri Spontan Aksiyon Potansiyeli Oluşumuna Yol Açabilir. Bazı düz kaslar kendi kendini uyarabilirler-yani dışarıdan bir uyarı olmadan düz kas hücreleri içinde kendi kendine aksiyon potansiyelleri doğabilir. Bu durum, sıklıkla zar potansiyelinin basit *yavaş dalga ritmi* ile ilişkilidir. Bağırsağın viseral düz kasındaki tipik bir yavaş dalga **Şekil 8-7*B***'de gösterilmiştir. Yavaş dalganın kendisi bir aksiyon potansiyeli değildir. Yani, kas liflerinin zarları boyunca yayılan kendini yenileyen bir işlem değildir. Onun yerine, kas kütlesini oluşturan düz kas liflerinin yerel bir özelliğidir.

Yavaş dalga ritminin nedeni bilinmemektedir. Bunun, yavaş dalgaların, pozitif iyonların (olasılıkla sodyum iyonlarının) kas lifinin zarından dışarı doğru pompalanmasında artma ve azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Yani, eğer sodyum hızlı pompalanırsa zar potansiyeli daha negatif hale gelir ve sodyum pompası daha az aktif olduğunda potansiyel daha az negatif olur. İyon

kanallarının geçirgenliğinin ritmik olarak artıp azaldığı şeklinde diğer bir açıklama da vardır.

Yavaş dalgaların önemi, yeterince güçlü olduklarında aksiyon potansiyellerini başlatabilmeleridir. Yavaş dalgaların kendileri kas kasılmasına neden olamaz. Fakat hücre zarı içindeki negatif yavaş dalga potansiyeli pozitif yönde -60 milivot'dan yaklaşık -35 milivolt'un üzerine (çoğu viseral düz kasta aksiyon potansiyeli oluşturabilecek yaklaşık eşik) çıktığı zaman aksiyon potansiyeli doğar, kas kütlesinde yayılır ve kasılma meydana gelir. Bu etki **Şekil 8-7B**'de her yavaş dalga tepesinde bir veya daha fazla aksiyon potansiyelinin meydana gelişini göstermektedir. Düz kas kütlesindeki bu tekrarlayan aksiyon potansiyelleri serisi ritmik kasılmalara yol açar. Dolayısıyla, yavaş dalgalara *pacemaker (uyarı odağı) dalgaları* denir. Bölüm 63'de bu pacemaker aktivite tipinin bağırsağın ritmik kasılmalarını kontrol ettiğini görüyoruz.

Viseral Düz Kasın Gerilme İle Uyarılması. Eğer viseral (üniter) düz kas yeterince gerilirse, genellikle spontan aksiyon potansiyelleri meydana gelir. Bunlar (1) normal yavaş dalga potansiyelleri ve (2) bizzat gerilmeye bağlı olarak zar potansiyelinin negatifliğinde meydana gelen azalmanın birleşiminin sonucudur. Bağırsak duvarının gerilmeye karşı oluşan bu yanıtı, aşırı gerilme durumunda otomatik ve ritmik olarak kasılma şeklindedir. Örneğin, bağırsak içerikle fazla dolduğu zaman yerel otomatik kasılmalar, çok dolu olan bağırsak içeriğini, sıklıkla anüs yönünde uzaklaştıracak peristaltik dalgaların başlamasını sağlar.

ÇOK-BİRİMLİ DÜZ KASIN AKSİYON POTANSİYELLERİ OLMADAN DEPOLARİZASYONU

Çok-birimli düz kas lifleri (gözün iris kası veya her bir kılda bulunan piloerektör kas gibi) normalde başlıca sinir uyarılarına yanıt olarak kasılır. Sinir sonlanmaları bazı çok-birimli düz kaslarda asetilkolin, diğerlerinde norepinefrin salgılar. Her iki durumda da, transmiter maddeler düz kas zarında depolarizasyona neden olur ve bu depolarizasyon da kasılmayı meydana getirir. Genellikle aksiyon potansiyelleri meydana gelmez; bunun nedeni, liflerin aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar küçük olmalarıdır. (*Viseral üniter düz kasta,* aksiyon potansiyeli doğduğunda, kendi kendine yayılan aksiyon potansiyeli ortaya çıkmadan önce 30-40 düz kas lifi aynı anda depolarize olmalıdır.) Ancak, küçük düz kas hücrelerinde, aksiyon potansiyeli olmadan bile, sinirin transmiter maddesi ile oluşturulan lokal depolarizasyon *(kavşak potansiyeli* de denir) "elektrotonik" olarak bütün lifte yayılır ve kas kasılması için gerekli olan tek şey budur.

Lokal Doku Faktörleri ve Hormonların Aksiyon Potansiyeli Olmadan Düz Kas Kasılmasına Neden Olan Etkileri

Olasılıkla tüm düz kas kasılmasının yarısı, düz kasın kasılabilir birimlerine doğrudan etki eden uyarıcı faktörler ile ve aksiyon potansiyelleri olmadan başlatılır. Sinirsel olmayan ve aksiyon potansiyeli doğurmayan uyarıcı faktörlerin iki tipi sıklıkla (1) lokal kimyasal doku faktörleri ve (2) çeşitli hormonları içerir.

Lokal Kimyasal Doku Faktörlerine Yanıt Olarak Düz Kasın Kasılması. Bölüm 17'de arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin kasılmasının kontrolünü tartıştık. Bu damarlardan en küçüğünün siniri yoktur veya az miktardadır. Ancak düz kası, kasılmaya çok yatkındır, kendisini çevreleyen hücrelerarası sıvıdaki lokal kimyasal şartlardaki değişikliklere ve kan basıncındaki değişiklikler nedeniyle oluşan gerilmelere hızla yanıt verir.

Normal dinlenim durumunda bu küçük kan damarlarının pek çoğu kasılı haldedir. Fakat dokuya fazladan kan akımı gerektiğinde pek çok faktör damar duvarını gevşetebilir, böylelikle akımda artış sağlanır. Bu yolla, güçlü bir yerel geribildirim kontrol sistemi doku alanına doğru bölgesel kan akımını düzenler. Bazı özel kontrol faktörleri şunlardır:

1. Dokularda yerel oksijen eksikliği düz kasta gevşemeye ve dolayısıyla vazodilatasyona neden olur.
2. Aşırı karbondioksit vazodilatasyona sebep olur.
3. Hidrojen iyon konsantrasyonunun artması vazodilatasyona neden olur.

Adenozin, laktik asit, potasyum iyonlarının artması, kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalması ve vücut sıcaklığının artması, hepsi yerel vazodilatasyona neden olabilir. Vasküler düz kastaki gerilmenin azalması ile kan basıncının düşmesi de bu küçük kan damarlarını dilate eder.

Hormonların Düz Kas Kasılmasına Etkileri. Dolaşımdaki hormonların çoğu, düz kasın kasılmasını bir dereceye kadar etkiler ve bazılarının etkileri belirgindir. En önemlileri arasında *norepinefrin, epinefrin, anjiyotensin II, endotelin, vazopresin, oksitosin, serotonin* ve *histamin* bulunmaktadır.

Bir hormon için kas hücresinin zarında *hormon-kapılı uyarıcı reseptörler* bulunuyorsa, o hormon düz kasta kasılmaya neden olur. Tersine, eğer zarda uyarıcı reseptörler yerine hormon için *inhibitör reseptörler* varsa, hormon inhibisyona neden olur.

Hormonlar veya Yerel Doku Faktörleri ile Düz Kasın Uyarılma veya İnhibe Olma Mekanizmaları. Düz kasın zarındaki bazı hormon reseptörleri sodyum veya kalsiyum iyon kanallarını açarlar ve sinirsel uyarıdan sonra olduğu gibi zarı depolarize ederler. Bazen aksiyon

potansiyelleri oluşur veya meydana gelmiş olan aksiyon potansiyelleri artırılabilir. Diğer durumlarda, aksiyon potansiyeli olmadan depolarizasyon meydana gelir ve bu depolarizasyon kasılmayı sağlayan kalsiyum iyonlarının hücre içine girişine olanak verir.

Bunun aksine, eğer hormon (veya diğer doku faktörü) *sodyum ve kalsiyum kanallarını kapatarak* bu pozitif iyonların girişini önlerse inhibisyon oluşur; inhibisyon aynı zamanda normalde kapalı olan *potasyum kanallarının açılması* sonucunda pozitif potasyum iyonlarının hücre dışına difüzyonu ile de oluşur. Bu olayların her ikisi de kas hücresinin içinde negatiflik derecesini artırarak, kas kasılmasını güçlü bir şekilde inhibe eden *hiperpolarizasyon* durumuna neden olur.

Bazen düz kas kasılması veya inhibisyonu zar potansiyelinde herhangi bir değişiklik olmadan hormonlarla başlatılabilir. Bu durumda hormon herhangi bir iyon kanalını açmayan, fakat onun yerine hücreiçi sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının serbestlenmesi gibi internal bir değişikliğe neden olan bir zar reseptörünü aktive edebilir; kalsiyum da sonra kasılmayı uyarır. Hücre zarında *adenilat siklaz* veya *guanilat siklaz* enzimlerini uyararak kasılmayı inhibe eden başka reseptör mekanizmaları da bilinmektedir; reseptörlerin hücre içine uzanan parçaları bu enzimlere bağlanarak hücre içinde *ikinci haberciler* adı verilen *siklik adenozin monofosfat* (cAMP) veya *siklik guanozin monofosfat* (cGMP) oluşumuna neden olur. cAMP veya cGMP'nin dolaylı olarak kasılmayı inhibe eden çeşitli enzimlerin fosforilasyon derecesini değiştirmek gibi pek çok etkileri vardır. Kalsiyum iyonlarını sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalayan pompanın yanısıra, kalsiyum iyonlarını hücreden dışarı çıkaran hücre zarı pompası da aktive edilir; bu etkiler sarkoplazmadaki kalsiyum iyonunun konsantrasyonunu azaltarak kasılmayı inhibe eder.

Düz kaslar farklı hormonlara, nörotransmiterlere ve diğer maddelere yanıt olarak kasılma veya gevşemenin başlatılması açısından önemli farklılıklar gösterirler. Bazı örneklerde, aynı madde farklı bölgelerdeki düz kasların kasılmasına ya da gevşemesine neden olabilir. Örneğin, norepinefrin bağırsakta düz kas kasılmasını inhibe ederken kan damarlarındaki düz kasların kasılmasını uyarır.

Kaynaklar

Also see the Bibliography for Chapters 5 and 6.

Amberg GC, Navedo MF: Calcium dynamics in vascular smooth muscle. Microcirculation 20:281, 2013.

Behringer EJ, Segal SS: Spreading the signal for vasodilatation: implications for skeletal muscle blood flow control and the effects of aging. J Physiol 590:6277, 2012.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. J Physiol 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491, 2008.

Davis MJ: Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. Microcirculation 19:99, 2012.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23:23, 2008.

Hill MA, Meininger GA: Arteriolar vascular smooth muscle cells: mechanotransducers in a complex environment. Int J Biochem Cell Biol 44:1505, 2012.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Kauffenstein G, Laher I, Matrougui K, et al: Emerging role of G protein-coupled receptors in microvascular myogenic tone. Cardiovasc Res 95:223, 2012.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins. J Appl Physiol 91:953, 2001.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:633, 2012.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83:1325, 2003.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. J Physiol 591:2043, 2013.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. Hypertension 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle. Circ Res 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiol Educ 27:201, 2003.

Yamin R, Morgan KG: Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. J Physiol 590:4145, 2012.





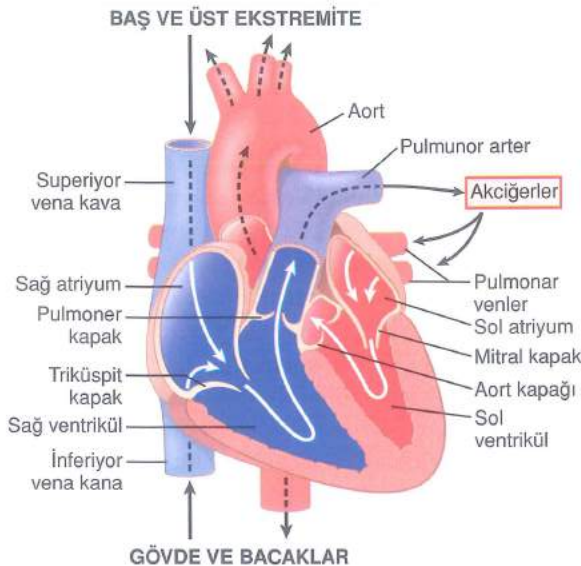
Kalp



Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının İşlevi

Kalp ve dolaşım sistemini tartışmaya bu bölümde başlıyoruz. Kalp, **Şekil 9-1**'de gösterildiği gibi, aslında iki ayrı pompadan oluşur: akciğerlere kan pompalayan *sağ kalp* ve vücudun diğer organ ve dokularına kan akımını sağlayan sistemik dolaşıma kan pompalayan *sol kalp*. Bu kalplerin her biri, bir *atriyum* ve bir *ventrikülden* oluşan iki bölmeli bir atım pompasıdır. Her atriyum, ventrikül için zayıf bir ön-pompa işlevi görür ve kanın ventriküllere hareketine yardımcı olur. Daha sonra, ventriküller kanı (1) sağ ventrikülden pulmoner dolaşıma ya da (2) sol ventrikülden sistemik dolaşıma gönderen ana pompalama kuvvetini sağlarlar.

Kalpteki özel mekanizmalar, kalbin ritmik atımlarına neden olacak şekilde aksiyon potansiyellerini kalp kasının her yerine ileterek kalp kasılmalarının düzenli ve sürekli olarak tekrarlaması anlamına gelen *kalbin ritmikliğini* sağlarlar. Bu ritmik düzenleme sistemi Bölüm 10'da anlatılmıştır. Bu bölümde, kalp kasının özgül niteliklerinden başlayarak, kalbin bir pompa olarak nasıl çalıştığı anlatılmaktadır.



Şekil 9-1. Kalbin yapısı ve kanın kalbin bölümleri ile kalp kapaklarından geçerken izlediği yol.

KALP KASININ FİZYOLOJİSİ

Kalp başlıca üç tip kalp kasından meydana gelir. Bunlar, *atriyum kası, ventrikül kası,* özelleşmiş *uyarıcı* ve *iletici kas* lifleridir. Atriyum ve ventrikül kasları, kasılma süresinin daha uzun olması dışında, iskelet kasına oldukça benzer şekilde kasılırlar. Kalbin özelleşmiş uyarı ve ileti lifleri ise, çok az miktarda kasılabilir lif içermeleri nedeniyle yalnızca belli belirsiz kasılırlar. Bunun yerine ya aksiyon potansiyeli biçiminde otomatik ve ritmik elektriksel ateşlemeler sergileyerek ya da aksiyon potansiyellerini kalbin her yerine ileterek kalbin ritmik olarak atmasını düzenleyen bir uyarı sistemi sağlarlar.

KALP KASININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

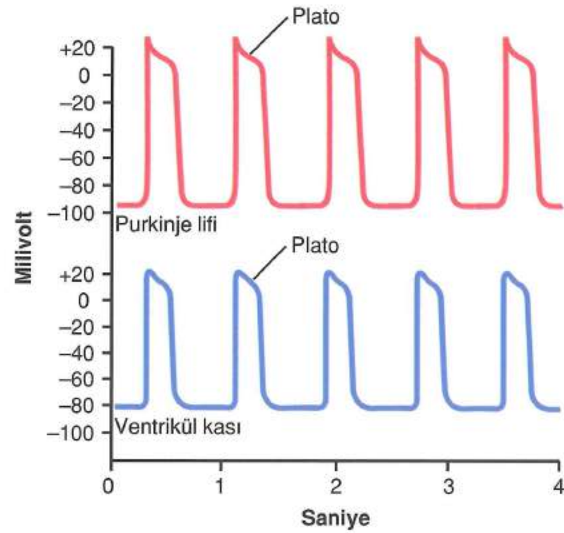
Şekil 9-2, kalp kasının bölünen, bir araya gelen ve tekrar ayrılan kalp kası liflerinin, dantel işine benzer şekilde düzenlendiği tipik histolojisini göstermektedir. Kalp kasının tipik bir iskelet kası gibi *çizgili* olduğuna dikkat ediniz. Dahası, kalp kası, iskelet kasındakilerin hemen hemen aynı olan *aktin* ve *miyozin iplikçikleri* içeren tipik miyofibrillere sahiptir. Bu iplikçikler yan yana dizilmişlerdir ve kasılma sırasında, iskelet kasında olduğu gibi, birbirleri üzerinde kayarlar (bkz. Bölüm 6). Bununla birlikte, göreceğimiz gibi kalp kası, başka bakımlardan iskelet kasından oldukça farklıdır.

Sinsityum Olarak Kalp Kası. **Şekil 9-2**'de kalp kası liflerini enine kestiği görülen koyu alanlara *interkale disk* adı verilir. Bunlar aslında, kalp kası hücrelerini birbirinden ayıran hücre zarlarıdır. Yani, kalp kası lifleri, birbirine seri ve paralel bağlanmış çok sayıda ayrı hücreden meydana gelirler.

Hücre zarları, interkale disklerde birbirleriyle kaynaşarak geçirgen "haberleşen" bağlantıları (yarık bağlantı) oluştururlar. Bu bağlantılar iyonların hızla difüze olmalarına izin verirler. Dolayısıyla, işlevsel bir bakış açısıyla, iyonlar kalp kası liflerinin uzun ekseni boyunca hücreiçi sıvısında kolaylıkla hareket ederler, böylece aksiyon potansiyelleri interkale diskleri geçerek bir kalp kası hüc-



Şekil 9-2. Kalp kası liflerinin birbirleriyle bağlantılı "sinsityal" yapısı.



Şekil 9-3. Bir Purkinje lifi ve bir ventrikül kası lifinden mikroelektrotlarla kaydedilmiş ritmik aksiyon potansiyelleri (milivolt olarak ifade edilmiştir).

resinden bir sonrakine kolaylıkla ilerlerler. Pek çok kalp kası hücresinden meydana gelen bir *sinsityum* olan kalp kasında, hücreler birbirlerine o şekilde bağlanmışlardır ki, bir hücre uyarılınca, aksiyon potansiyeli hızla hücrelerin tümüne yayılır.

Kalp aslında iki sinsityumdan meydana gelir: iki atriyumun duvarlarını oluşturan *atriyum sinsityumu* ve iki ventrikülün duvarlarını oluşturan *ventrikül sinsityumu.* Atriyumlar ve ventriküller arasındaki atriyoventriküler (A-V) kapak açıklıklarını çevreleyen fibröz doku, atriyumları ventriküllerden ayırır. Potansiyeller normalde, atriyum sinsityumundan ventrikül sinsityumuna doğrudan bu fibröz dokunun içinden iletilmezler. Bunun yerine, yalnızca *A-V demeti* adı verilen özelleşmiş bir ileti sistemi aracılığıyla iletilirler. A-V demeti, çapları birkaç milimetre olan ve Bölüm 10'da ayrıntılarıyla tartışılan bir ileti lifleri demetidir.

Kalbin bu iki işlevsel sinsityuma ayrılmış olması sayesinde atriyumlar ventriküllerden kısa bir süre önce kasılırlar ve bu da kalbin pompa etkinliği için önemlidir.

KALP KASINDA AKSİYON POTANSİYELLERİ

Şekil 9-3'deki alt kayıtta gösterilen *aksiyon potansiyeli* bir ventrikül kasından kaydedilmiş olup, yaklaşık 105 milivolttur. Yani, her atım sırasında hücreiçi potansiyeli, atımlar arasında yaklaşık -85 milivolt olan çok negatif bir değerin üzerine çıkarak, düşük bir pozitif değer olan yaklaşık +20 milivolta ulaşır. Başlangıçtaki *dikensi potansiyelden* sonra zar, yaklaşık 0,2 saniye süreyle depolarize kalarak bir *plato* oluşturur. Platonun sonunda ani repolarizasyon olur. Aksiyon potansiyelinde bu platonun varlığı, ventrikül kasılmasının kalp kasında iskelet kasındakine kıyasla 15 kez daha uzun sürmesine neden olur.

Uzun Aksiyon Potansiyeli ve Platonun Nedeni Nedir? Neden kalp kasının aksiyon potansiyeli bu kadar uzun sürer ve neden iskelet kasında değil de kalp kasında bir plato vardır? Bu soruların temel biyofiziksel yanıtları Bölüm 5'de verilmiştir, fakat burada da özetlenmelerinde yarar vardır.

Kalp ve iskelet kası zarlarının özellikleri arasındaki en az iki temel farklılık, kalp kasında aksiyon potansiyelinin uzun sürmesinden ve platonun oluşmasından sorumludur. Birincisi, *iskelet kasındaki aksiyon potansiyeli* neredeyse tamamen, çok büyük miktarlarda sodyum iyonunun hücredışı sıvıdan iskelet kası lifine girmesine izin veren çok sayıda *hızlı sodyum kanalının* aniden açılması ile meydana gelir. Bu kanallara "hızlı" kanallar denilir, çünkü yalnızca birkaç 1/1.000 saniye süresince açık kalır ve sonra aniden kapanırlar. Kanallar kapandıktan sonra repolarizasyon başlar ve bir başka 1/1.000 saniye veya daha uzun bir süre içerisinde aksiyon potansiyeli son bulur.

Kalp kasında, aksiyon potansiyeli iki tür kanalın açılması ile meydana gelir: (1) iskelet kasındakilerin aynısı olan *hızlı sodyum kanalları,* (2) tamamen ayrı bir grup kanal olan *L-tipi kalsiyum kanalları (yavaş kalsiyum kanalları),* ki bunlara *kalsiyum-sodyum kanalları* da denir. Bu ikinci gruptaki kanallar daha yavaş açıldıkları için, daha da önemlisi birkaç 1/10 saniye açık kaldıkları için hızlı sodyum kanallarından farklıdırlar. Bu süre içinde çok büyük miktarlarda kalsiyum ve sodyum iyonu, bu kanallardan geçerek kalp kası lifinin içine akarlar. Bu akış, uzun süreli bir depolarizasyon sağlayarak aksiyon potansiyelindeki *platoyu oluşturur.* Dahası, plato evresinde giren kalsiyum iyonları, kas kasılması sürecini başlatırlar. İskelet kasının kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonları ise hücreiçindeki sarkoplazmik retikulumdan gelir.

Hem aksiyon potansiyelinin uzamasına hem de platonun oluşmasına neden olan, kalp kası ve iskelet kası arasındaki ikinci temel işlevsel farklılık şudur; aksiyon potansiyelinin başlamasından hemen sonra kalp kası zarının potasyum geçirgenliği yaklaşık beşte birine kadar *azalır*, ki bu iskelet kasında gözlenmeyen bir etkidir. Potasyum geçirgenliğindeki bu azalma, aşırı miktarda kalsiyumun yukarıda belirtilen kalsiyum kanallarından hücreiçine akmasına bağlı olabilir. Nedeni ne olursa olsun, potasyum geçirgenliğinin azalması, artı yüklü potasyum iyonlarının hücredışına akışını aksiyon potansiyelinin platosu sırasında önemli derecede azaltarak aksiyon potansiyelinin voltajının erkenden dinlenim düzeyine dönmesini engeller. Yavaş kalsiyum-sodyum kanalları 0,2-0,3 saniyenin sonunda kapanınca, kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücreiçine akışı durur, zarın potasyum iyonlarına geçirgenliği de hızla artar. Lif hızla potasyum kaybedince, zar potansiyeli derhal dinlenim düzeyine döner, böylece aksiyon potansiyeli son bulur.

Kalp Kası Aksiyon Potansiyelinin Evrelerinin Özeti. **Şekil 9-4**, kalp kası aksiyon potansiyelinin evrelerini ve her evrede oluşan iyon akışını özetlemektedir.

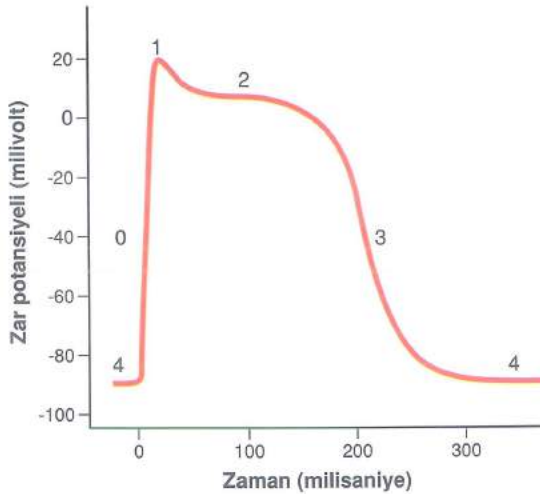
Evre 0 (depolarizasyon), hızlı sodyum kanalları açılır. Kalp hücresi uyarılarak depolarize olduğunda, zar potansiyeli daha pozitif değerler alır. Voltaj-kapılı sodyum kanalları (hızlı sodyum kanalları) açılır ve sodyumun hızla hücrenin içine akışını ve hücrenin depolarize olmasını sağlar. Zar potansiyeli, sodyum kanalları kapanmadan önce yaklaşık +20 milivolta ulaşır.

Evre 1 (başlangıç repolarizasyonu), hızlı sodyum kanalları kapanır. Sodyum kanalları kapanır, hücre repolarize olmaya başlar ve potasyum iyonları, potasyum kanalları aracılığı ile hücreyi terk eder.

Evre 2 (plato), kalsiyum kanalları açılır ve hızlı potasyum kanalları kapanır. Kısa süreli ilk repolarizasyon evresini takip eden aksiyon potansiyelinin plato evresi, (1) kalsiyum iyonu geçirgenliğinin artması ve (2) potasyum iyonu geçirgenliğinin azalması nedeniyle oluşur. Voltaj-kapılı kalsiyum iyonu kanalları evre 1 ve 0'da yavaşça açılır ve kalsiyum hücrenin içine girer. Sonra potasyum kanalları kapanır ve hücrenin dışına azalmış potasyum iyonu akışı, hücrenin içine artmış kalsiyum iyonu akışı ile birlikte aksiyon potansiyelinin plato evresinin oluşmasına neden olur.

Evre 3 (hızlı repolarizasyon), kalsiyum kanalları kapanır ve yavaş potasyum kanalları açılır. Kalsiyum iyon kanallarının kapanması ve potasyum iyonlarının hızla hücredışına çıkışını sağlayan artmış potasyum iyon geçirgenliği plato evresini sonlandırır ve hücrenin zar potansiyeli dinlenim seviyelerine geri döner.

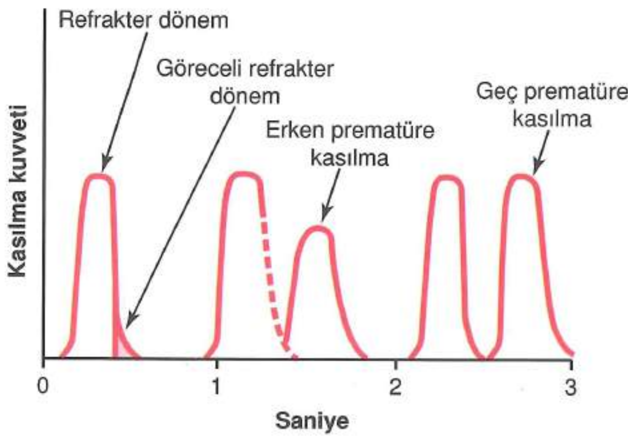
Evre 4 (dinlenim zar potansiyeli) ortalama olarak yaklaşık –90 milivolttur.



Şekil 9-4. Kalp ventrikül kası hücresinin aksiyon potansiyeli evreleri ve ilişkili sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{++}) ve potasyum (K^+) iyon akımları.

Kalp Kasında Sinyal İletiminin Hızı. Uyarıcı aksiyon potansiyeli sinyalinin hem *atriyum* hem de *ventrikül kasının lifleri* boyunca iletilme hızı, yaklaşık 0,3-0,5 m/sn ya da çok kalın sinir liflerindeki hızın yaklaşık 1/250'si kadar ve iskelet kası liflerindeki hızın yaklaşık 1/10'u kadardır. Kalbin özelleşmiş ileti sisteminin çoğu bölümünde *(Purkinje liflerinde)* ileti hızı 4 m/sn kadar büyük olabilir. Bu da Bölüm 10'da açıklandığı gibi, uyarıcı sinyallerin kalbin çeşitli bölümlerine uygun bir hızda iletilmesini sağlar.

Kalp Kasında Refrakter Dönem. Kalp kası, bütün uyarılabilir dokular gibi, aksiyon potansiyeli sırasında yeniden uyarılırsa cevap vermez. Dolayısıyla, kalbin yanıtsız dönemi, **Şekil 9-5**'in solunda da görüldüğü gibi, kalp kasının daha önce uyarılmış bir bölgesinin normal bir kalp uyarısı ile yeniden uyarılmasının mümkün olmadığı zaman aralığıdır. Ventrikülün normal cevapsız dönemi 0,25-0,30 saniye olup, uzun platolu aksiyon potansiyelinin süresi kadardır. Buna ek olarak, yaklaşık 0,05 saniye süren bir *göreceli refrakter dönem* de vardır. Bu süre içerisinde kası uyarmak normalden daha zordur, fakat **Şekil 9-5**'in ikinci örneğindeki erken "prematüre" kasılmada görüldüğü gibi, çok kuvvetli uyarıcı sinyaller ile yine de kas uyarılabilir. Atriyum kasının yanıtsız dönemi ventrikülünkinden çok daha kısadır (atriyumlarda yaklaşık 0,15 saniyeye karşılık ventriküllerde 0,25-0,30 saniye).



Şekil 9-5. Kalbin ventrikül kasının kasılma kuvveti, aynı zamanda refrakter dönem ile göreceli refrakter dönemin süreleri ve prematüre kasılmanın etkisi gösterilmektedir. İskelet kasından farklı olarak, prematüre kasılmaların dalga sumasyonuna yol açmadığına dikkat ediniz.

UYARILMA-KASILMA EŞLEŞMESİ—KALSİYUM İYONLARININ VE TRANSVERS TÜBÜLLERİN İŞLEVİ

"Uyarılma-kasılma eşleşmesi" terimi, aksiyon potansiyelinin kas miyofibrillerinin kasılmasını sağlamak için kullandığı mekanizmayı ifade eder. Bu mekanizma iskelet kası için Bölüm 7'de tartışılmıştır. Kalp kasında bu mekanizmada da farklılıklar olup, bunların kalp kasının kasılma özellikleri üzerinde önemli etkileri vardır.

İskelet kası için de geçerli olduğu gibi, bir aksiyon potansiyeli kalp kasının zarı üzerinde ilerlerken aynı zamanda *transvers (T) tübüllerin* zarları boyunca kalp kası lifinin iç kısımlarına da yayılır. T tübüllerindeki aksiyon potansiyelleri *longitüdinel sarkoplazmik tübüllerin* zarlarını etkileyerek, kalsiyum iyonlarının sarkoplazmik retikulumdan kasın sarkoplazmasına serbestlenmesini sağlarlar. Bu kalsiyum iyonları, serbestlenmelerini izleyen birkaç 1/1000 saniye içerisinde miyofibrillerin içine doğru difüze olur; aktin ve miyozin iplikçiklerinin birbirleri üzerinde kaymalarını sağlayan kimyasal tepkimeleri katalizleyerek kas kasılmasına neden olurlar.

Buraya kadar uyarılma-kasılma eşleşmesinin mekanizması iskelet kasındaki ile aynıdır, ancak çok farklı ikinci bir etki daha vardır. Sarkoplazmik retikulumun sisternalarından sarkoplazmaya serbestlenen kalsiyum iyonlarına ek olarak, aksiyon potansiyeli sırasında T tübüllerinden de sarkoplazmaya kalsiyum iyonlarının difüzyonu gerçekleşir. Bu da T tübülü zarının üzerindeki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını açar (**Şekil 9-6**). Hücrenin içine giren kalsiyum daha sonra sarkoplazmik retikulumun zarı üzerindeki *riyanodin reseptör kanalı* da denilen *kalsiyum serbestleyici kanallarını* aktifleştirerek sarkoplazma içine kalsiyum serbestlenmesini tetikler. Sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları troponin ile etkileşerek çapraz köprü oluşumunu ve Bölüm 6'da açıklandığı şekilde iskelet kasındaki aynı temel mekanizma ile kasılmayı başlatır.

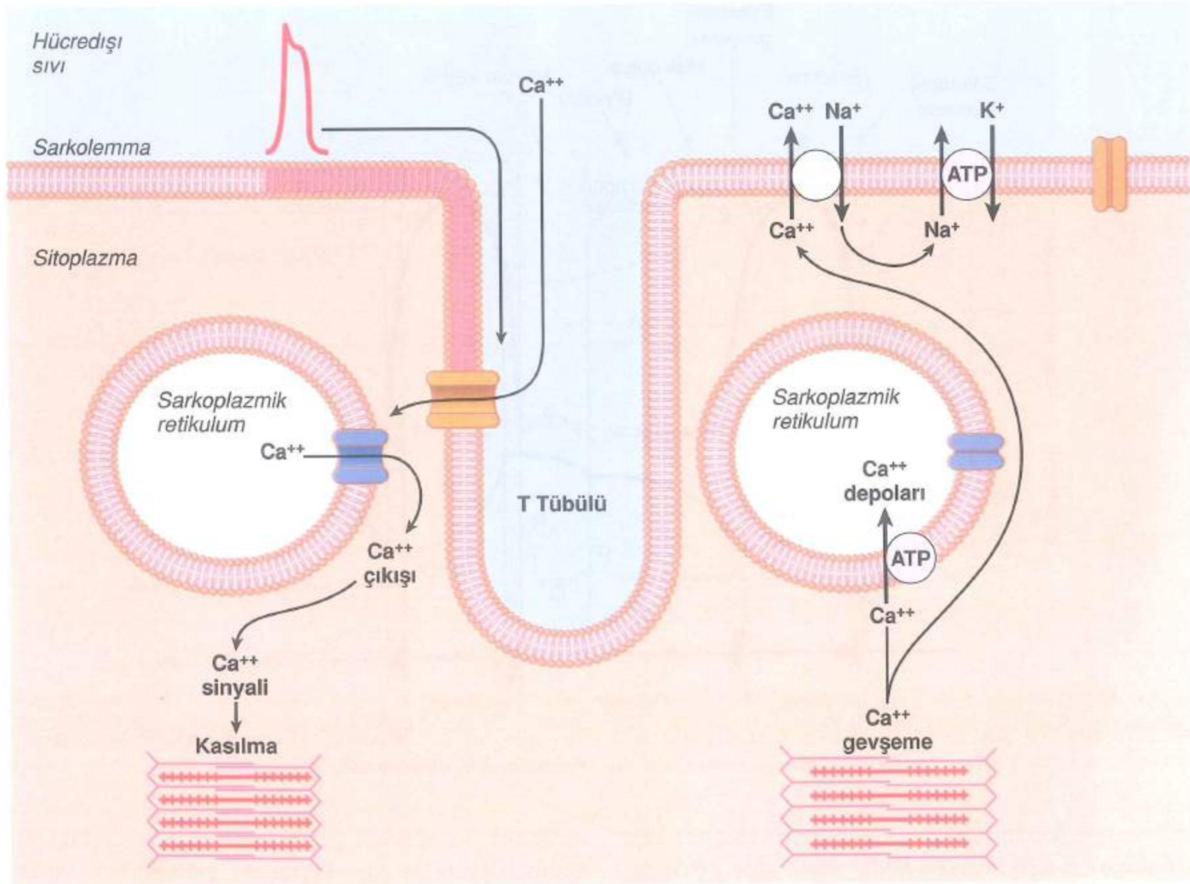
T tübüllerinden gelen bu ek kalsiyum olmasaydı kalp kasının kasılma kuvveti önemli ölçüde azalırdı. Çünkü kalp kasının sarkoplazmik retikulumu, iskelet kasınınkine kıyasla daha az gelişmiştir ve tam bir kasılma sağlayacak kadar kalsiyum içermez. Diğer yandan, kalp kasındaki T tübüllerinin çapı iskelet kasındakilerin beş katıdır. Bu da, hacminin 25 kat büyük olduğu anlamına gelir. Ayrıca, T tübüllerinin içinde büyük miktarda elektronegatif yüklü mükopolisakkaritler bulunur ve bunlar bol miktarda kalsiyum iyonu bağlayarak aksiyon potansiyeli T tübülüne ulaştığı zaman bu kalsiyum iyonlarını kalp kası lifinin içine difüze olmaya hazır şekilde saklarlar.

Kalp kasının kasılma kuvveti, büyük ölçüde, hücredışı sıvılardaki kalsiyum iyonlarının yoğunluğuna bağlıdır. Gerçekte kalsiyum içermeyen bir solüsyon içine yerleştirilen bir kalbin atımı kısa sürede durur. Bunun sebebi şudur: T tübüllerinin uçları hücre zarından geçerek kalp kasını çevreleyen hücredışı alanlara açıldığı için, kalp kasının hücrelerarası alanında bulunan aynı hücredışı sıvısı T tübüllerinde de dolaşır. Sonuç olarak, T tübül sisteminin içerdiği kalsiyum iyonlarının miktarı (kalp kası kasılmasını başlatmaya hazır kalsiyum iyonları) büyük ölçüde hücredışı sıvının kalsiyum iyonu yoğunluğuna bağlıdır.

Bunun aksine, iskelet kasının kasılma kuvveti, hücredışı sıvıdaki kalsiyum yoğunluğunun orta dereceli değişimlerinden hemen hemen hiç etkilenmez. Çünkü iskelet kasının kasılmasına neredeyse tamamen iskelet kası lifinin kendi *içindeki* sarkoplazmik retikulumdan serbestlenen kalsiyum iyonları neden olur.

Kalbin aksiyon potansiyelindeki platonun sonunda, kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine akışı aniden son bulur ve sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları hızla hem sarkoplazmik retikuluma hem de T tübüllerine-hücredışı boşluğa geri pompalanır. Kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri taşınması kalsiyum-adenozin trifosfataz (ATPaz) pompası yardımıyla gerçekleştirilir (bkz. **Şekil 9-6**). Kalsiyum iyonları, sodyum-kalsiyum değiştiricisi tarafından da hücreden uzaklaştırılır. Bu değişim sırasında hücreye giren sodyum daha sonra sodyum-potasyum ATPaz pompası tarafından hücrenin dışına taşınır. Sonuç olarak, yeni bir aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar kasılma durur.

Kasılmanın Süresi. Kalp kası, aksiyon potansiyeli başladıktan birkaç milisaniye sonra kasılmaya başlar, aksiyon potansiyelinin son bulmasından birkaç milisaniye sonraya dek kasılmaya devam eder. Dolayısıyla, kalp kasında kasılmanın süresini *plato da dahil olmak* üzere aksiyon potansiyelinin süresi belirler. Bu süre, atriyum kasında yaklaşık 0,2 saniye, ventrikül kasında ise yaklaşık 0,3 saniyedir.



Şekil 9-6. Kalp kasında uyarılma-kasılma eşleşmesinin ve gevşemenin mekanizmaları. ATP, adenozin trifosfat.

KALP DÖNGÜSÜ

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen kalp olaylarına *kalp döngüsü* adı verilir. Her bir döngü, Bölüm 10'da anlatıldığı gibi, *sinüs düğümünde* bir aksiyon potansiyelinin kendiliğinden oluşması ile başlar. Bu düğüm, sağ atriyumun süperiyor lateral duvarında, süperiyor vena kavanın ağzına yakın yerleşmiştir. Aksiyon potansiyeli, buradan hızla her iki atriyuma ve oradan da A-V demet ile ventriküllere yayılır. Atriyumlardan ventriküllere geçişi sağlayan ileti sisteminin bu özel düzeni sayesinde kalp uyarısı, atriyumlardan ventriküllere 0,1 saniyeden daha uzun süren bir gecikme ile geçer. Bu gecikme, atriyumların ventriküllerden önce kasılarak, kuvvetli ventrikül kasılmasından önce kanı ventriküllere pompalamasını sağlar. Bu şekilde, atriyumlar ventriküller için *primer pompalar* olarak görev yaparlar. Ventriküller ise kanı damar sisteminde iten ana güç kaynağını oluştururlar.

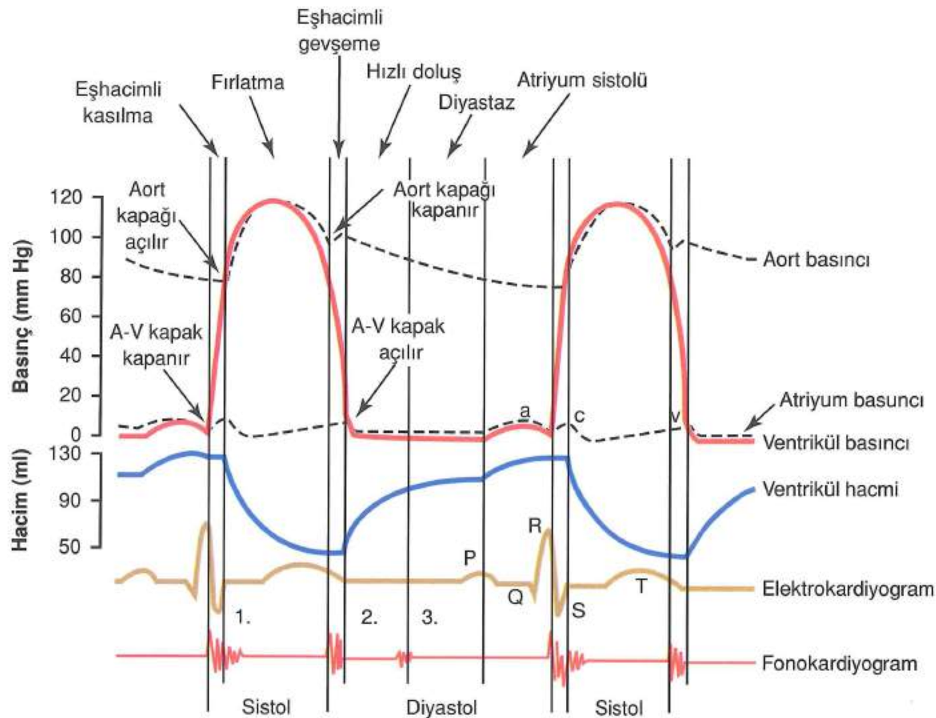
Diyastol ve Sistol

Kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu, *diyastol* adı verilen bir gevşeme döneminden ve bunu izleyen *sistol* adı verilen bir kasılma döneminden meydana gelir.

Kalp döngüsünün toplam *süresi*, sistol ve diyastol dahil olmak üzere, 1/kalp hızıdır. Örneğin, eğer kalp hızı 72 atım/dk ise kalp döngüsünün süresi 1/72 atım/dk-yaklaşık olarak her atım için 0,0139 dakika veya 0,833 saniyedir.

Kalp döngüsü sırasındaki çeşitli olaylar kalbin sol tarafı için **Şekil 9-7**'de görülmektedir. En üstteki üç eğri, sırasıyla aort, sol ventrikül ve sol atriyumdaki basınç değişikliklerini göstermektedir. Dördüncü eğri ventrikül hacmindeki değişiklikleri, beşinci eğri elektrokardiyogramı ve altıncı ise kalbin -özellikle kalp kapaklarının- pompalarken çıkardığı seslerin kaydı olan fonokardiyogramı temsil etmektedir. Okuyucunun bu şekli ayrıntılı olarak incelemesi ve gösterilen bütün olayların nedenlerini kavraması özellikle önemlidir.

Kalp Hızının Artması Kalp Döngüsünün Süresini Azaltır. Kalp hızı arttığı zaman, kasılma ve gevşeme evreleri dahil olmak üzere her bir kalp döngüsünün süresi kısalır. Aksiyon potansiyelinin ve kasılma döneminin (sistol) süresi de gevşeme dönemindeki (diyastol) kadar büyük bir yüzde ile olmasa da azalır. Sistol, 72 atım/dk olan normal bir kalp hızında tüm kalp döngüsünün yaklaşık olarak 0,4'ünü oluşturur. Normal kalp hızı üç kat artarsa, sistol tüm kalp döngüsünün yaklaşık olarak 0,65'ini oluşturur. Bunun anlamı şudur: çok yüksek hızla atan



Şekil 9-7. Sol ventrikülün işlevi ile ilgili olarak kalp döngüsünde ortaya çıkan olaylar. Sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncı, aort basıncı, ventrikül hacmi, elektrokardiyogram ve fonokardiyogramdaki değişiklikler görülmektedir. A-V, atriyoventriküler.

kalp, bir sonraki kasılmadan önce kalp boşluklarının tam olarak dolmasına izin verecek kadar uzun süre gevşemiş olarak kalmaz.

Elektrokardiyogramın Kalp Döngüsü ile İlişkisi

Şekil 9-7'deki elektrokardiyogram, Bölüm 11, 12 ve 13'de tartışılan *P, Q, R, S* ve *T dalgalarını* göstermektedir. Bu dalgalar, kalpte oluşan ve vücut yüzeyinden elektrokardiyograf ile kaydedilen elektriksel voltajlardır.

P dalgası, depolarizasyonun atriyumlara *yayılması* ile oluşur. Bunu izleyen atriyum kasılması, elektrokardiyogramın P dalgasından hemen sonra, atriyum basıncı eğrisinde hafif bir yükselmeye neden olur.

P dalgasının başlangıcından yaklaşık 0,16 saniye sonra, ventriküllerin elektriksel depolarizasyonuna bağlı olarak *QRS dalgaları* belirir. Ventriküllerin depolarizasyonu, ventriküllerde kasılmayı başlatınca ventrikül basıncı da yükselmeye başlar. Dolayısıyla, QRS kompleksi ventrikül sistolünün başlangıcından çok kısa bir süre önce başlar.

Son olarak, *ventriküllerin T dalgası,* ventrikül kası liflerinin gevşemeye başladığı zamanı, yani ventriküllerin repolarizasyon evresini temsil eder. Dolayısıyla, T dalgası ventrikül kasılmasının son bulmasından kısa bir süre önce meydana gelir.

Atriyumlar Ventriküller İçin Primer Pompa Olarak İşlev Yapar

Kanın büyük venlerden atriyumlara akışı normalde süreklidir; kanın yaklaşık yüzde 80'i, atriyumlar kasılmadan önce, atriyumların içinden geçip doğrudan ventriküllere akar. Bunu izleyen atriyum kasılması, genellikle ventriküllerin dolmasının geri kalan yüzde 20'sinden sorumludur. Dolayısıyla, atriyumlar ventriküllerin pompa olarak etkinliğini yüzde 20 oranında artıran primer pompalar olarak görev yaparlar. Ancak, bu ek yüzde 20 etkinlik olmasa bile kalp, çoğu koşulda, yeterli düzeyde çalışmaya devam edebilir. Çünkü kalp normalde, dinlenme halindeki vücudun kan gereksiniminden yüzde 300-400 daha fazlasını pompalama gücüne sahiptir. Dolayısıyla, atriyumlar görev yapmıyorsa bu farkı farketmek kişi egzersiz yapmadığı takdirde zordur. Egzersiz anında ise, bazen nefes darlığı başta olmak üzere, kalp yetmezliğinin akut belirtileri gelişir.

Atriyumlardaki Basınç Değişiklikleri-a, c ve v Dalgaları. **Şekil 9-7**'deki atriyum basıncı eğrisinde *a, c* ve *v atriyum basınç dalgaları* olarak adlandırılan üç küçük basınç artışı görülmektedir.

Atriyumun kasılması *a dalgasına* neden olur. Genellikle, atriyumun kasılması sırasında *sağ* atriyum basıncı 4-6 mm Hg, *sol* atriyum basıncı ise yaklaşık 7-8 mm Hg yükselir.

Ventriküller kasılmaya başladığı zaman *c dalgası* belirir; kısmen ventrikül kasılmasının başlangıcında küçük bir miktarda kanın atriyumlara geri akmasına, fakat başlıca A-V kapakların, ventriküllerdeki basıncın artması nedeniyle, geriye atriyumlara doğru kabarmasına bağlıdır.

Ventrikül kasılmasının sonuna doğru *v dalgası* belirir; ventrikül kasılması sırasında A-V kapaklar kapalı iken, kanın venlerden atriyumlara yavaşça akmasına bağlıdır. Ventrikül kasılması son bulup, A-V kapaklar açılınca bu kan hızla ventriküllere akar ve v dalgası kaybolur.

VENTRİKÜLLERİN POMPA OLARAK İŞLEVİ

Ventriküller Diyastol Sırasında Kanla Dolar. Ventrikül sistolü sırasında A-V kapaklar kapalı olduğu için atriyumlarda büyük miktarlarda kan birikir. Dolayısıyla, sistol sona erip ventrikül basınçları düşük diyastolik değerlerine geri iner inmez, ventrikül sistolü sırasında orta derecede artmış olan atriyum basınçları, hemen A-V kapaklarını iterek açar ve **Şekil 9-7**'de sol *ventrikül hacmi eğrisindeki* yükselme ile gösterildiği gibi, kanın hızla ventriküllere akmasını sağlar. Bu döneme *ventriküllerin hızlı doluş dönemi* adı verilir.

Hızlı doluş dönemi yaklaşık olarak diyastolün ilk üçte birini kapsar. Diyastolün ikinci üçte birinde normalde ventriküllere yalnızca çok küçük bir miktarda kan akımı olur. Bu kan, venlerden atriyumlara boşalmaya devam eden ve atriyumlardan da doğrudan ventriküllere geçen kandır.

Diyastolün son üçte birinde atriyumlar kasılır ve kanın ventriküllere akışı için ek bir itici güç oluştururlar. Bu da, her bir kalp döngüsü sırasında ventriküllerin dolmasının yaklaşık yüzde 20'sinden sorumludur.

Ventriküllerden Sistol Sırasında Kanın Dışarı Akışı

Eşhacimli (İzometrik) Kasılma Dönemi. **Şekil 9-7**'de görüldüğü gibi, ventrikül kasılması başladıktan hemen sonra, ventrikül basıncı aniden yükselir ve A-V kapakların kapanmasına neden olur. Bu andan itibaren ventriküllerin, aort ve pulmoner arterdeki basınçlara karşı semilunar (aort ve pulmoner) kapakları iterek açmalarına yetecek kadar basıncı oluşturmaları için 0,02-0,03 saniyeye daha gerek vardır. Dolayısıyla, bu süre içerisinde ventriküllerde kasılma olur, fakat hiç boşalma olmaz. Bu döneme, kalp kasında gerimin arttığını fakat kas liflerinde hiç kısalma meydana gelmediğini ya da çok az kısalma olduğunu ifade etmek için *eşhacimli* veya *izometrik kasılma* dönemi adı verilir.

Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi. Sol ventrikül basıncı 80 mm Hg'nin biraz üzerine (ve sağ ventrikül basıncı 8 mm Hg'nin biraz üzerine) çıktığı zaman, ventrikül basıncı semilunar kapakları iterek açar. Kan, hemen ventriküllerden dışarı akmaya başlar. Diyastolün sonunda ventrikülde bulunan kanın yaklaşık olarak yüzde 60'ı sistol sırasında boşaltılır; bu miktarın yaklaşık yüzde 70'i fırlatma döneminin ilk üçte biri sırasında, geri kalan yüzde 30'u ise sonraki üçte ikisi sırasında boşalır. Dolayısıyla ilk üçte birlik döneme *hızlı fırlatma dönemi*, son üçte ikilik döneme de *yavaş fırlatma dönemi* adı verilir.

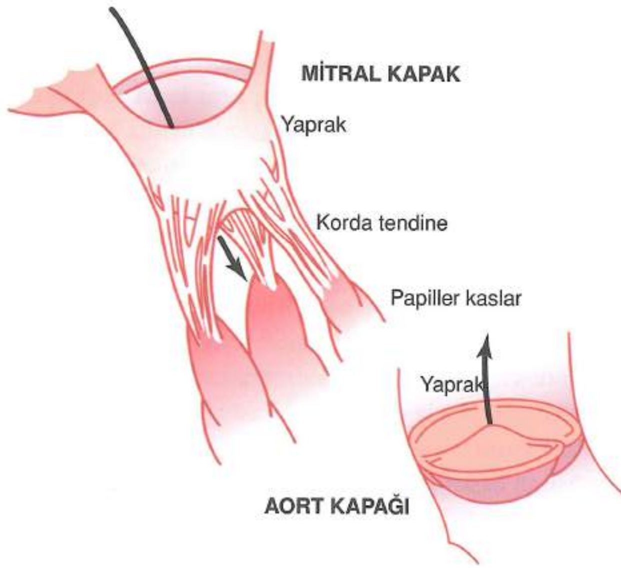
Eşhacimli (İzometrik) Gevşeme Dönemi. Ventriküllerin, sistolün sonunda aniden gevşemeye başlaması, hem sağ hem de sol *ventrikül içi basınçların* hızla düşmesine izin verir. Ventrikül kasılması sayesinde henüz kanla dolmuş olan büyük arterlerde gerilme nedeni ile yükselen basınçların kanı hemen ventriküllere doğru geri itmesi ile aort kapağı ve pulmoner kapak bir çarpma sesi çıkararak kapanırlar. Bunu izleyen 0,03-0,06 saniye süresince ventrikül hacmi değişmediği halde, ventrikül kasının gevşemeye devam etmesi *eşhacimli* veya *izometrik gevşeme* dönemini oluşturur. Bu dönem sırasında ventrikül içindeki basınçlar, hızla diyastoldeki düşük değerlerine geri dönerler. Bunu izleyerek ventrikülün yeni bir pompalama döngüsünü başlatmak üzere A-V kapaklar açılır.

Diyastol-Sonu Hacmi, Sistol-Sonu Hacmi ve Atım Hacmi. Diyastol sırasında ventriküllerin normal doluşu her bir ventrikülün hacmini yaklaşık olarak 110-120 mililitreye yükseltir. Bu hacim *diyastol-sonu hacmi* olarak bilinir. Ventriküller bunu izleyen sistol sırasında boşalınca, her birinin hacmi yaklaşık 70 mililitre azalır. Buna *atım hacmi* denilir. Her bir ventrikülde geride kalan hacim yaklaşık 40-50 mililitre olup, *sistol-sonu hacmi* adını alır. Diyastol-sonu hacminin fırlatılan oranına *ejeksiyon fraksiyonu* adı verilir - genellikle yaklaşık 0.6'ya (veya yüzde 60) eşittir.

Sistol-sonu hacmi, kalp kuvvetli kasıldığı zaman 10-20 mililitre gibi küçük değerlere kadar düşebilir. Diğer yandan, diyastol sırasında ventriküllere çok büyük miktarlarda kan akımı olduğu zaman, diyastol-sonu hacimler sağlıklı bir kalpte 150-180 mililitreye kadar artabilir. Hem diyastol sonu hacmini artırarak, hem de sistol-sonu hacmini azaltarak atım hacmi bazen normalin iki katından daha fazla artırılabilir.

KALP KAPAKLARI SİSTOL SIRASINDA KANIN GERİ AKMASINI ENGELLER

Atriyoventriküler Kapaklar. *A-V kapaklar (triküspit* ve *mitral* kapaklar) sistol sırasında kanın ventriküllerden atriyumlara geri akmasını engellerler. *Semilunar kapaklar ise (aort ve pulmoner arter kapakları)* diyastol sırasında kanın aort ve pulmoner arterlerden ventrikül içine geri akmasını engellerler. **Şekil 9-8**'de sol ventrikülde gösterilen bu kapaklar, *pasif olarak* kapanır ve açılırlar. Yani, geriye doğru bir basınç farkı kanı geriye doğru itince kapanır, ileriye doğru bir basınç farkı kanı ileriye doğru itince açılırlar. Anatomik nedenlerle, zar gibi ince olan A-V kapakların kapanması için geriye akıma hemen hemen hiç gerek yoktur; daha ağır olan semilunar kapakların kapanması ise birkaç milisaniye süren oldukça hızlı bir geriye akımı gerektirir.



Şekil 9-8. Mitral ve aort kapakları (sol ventrikül kapakları).

Papiller Kasların İşlevi. **Şekil 9-8**'de, *korda tendineler* aracılığı ile A-V kapakların yapraklarına tutunan papiller kaslar da görülmektedir. Papiller kaslar, ventrikül duvarı kasıldığı zaman kasılırlar, fakat beklenenin tersine, kapakların kapanmasına yardım *etmezler.* Bunun yerine, kapakların yapraklarını ventriküllerin içine doğru çekip, ventrikül kasılması sırasında geriye, atriyumlara doğru çok fazla kabarmalarını engellerler. Bir korda tendine yırtılırsa veya papiller kasların biri felç olursa, kapaklar ventrikül kasılması sırasında geriye doğru fazlaca çıkıntı yaparlar. Bazen öyle çok kabarırlar ki şiddetli kaçak meydana gelir. Bu da, şiddetli ve hatta ölümcül kalp yetmezliğine neden olur.

Aort ve Pulmoner Arter Kapakları. Aort ve pulmoner arter semilunar kapaklarının çalışması, A-V kapaklarınkinden oldukça farklıdır. Birincisi, sistol sonundaki yüksek arter basınçları, semilunar kapakların bir çarpma sesi çıkararak hızlı kapanmalarına neden olur, A-V kapaklar ise çok daha yumuşak kapanırlar. İkincisi, açıklıkları daha küçük olduğu için kanın aort ve pulmoner kapaklardan fırlatılma hızı, çok daha geniş olan A-V kapaklardaki hızdan oldukça büyüktür. Ayrıca, semilunar kapakların kenarları hızlı fırlatma ve hızlı kapanma nedeniyle A-V kapaklara kıyasla çok daha fazla mekanik aşınmayla karşı karşıyadır. Son olarak, semilunar kapaklarda A-V kapakları destekleyen korda tendineler yoktur. Anatomik yapılarından açıkça anlaşıldığı gibi, aort ve pulmoner kapaklar (**Şekil 9-8**'in alt kısmında aort kapağı için görüldüğü gibi), aşırı fiziksel zorlanmalara dayanacak şekilde son derece kuvvetli ama esnek fibröz dokudan yapılmışlardır.

AORT BASINCI EĞRİSİ

Sol ventrikül kasıldığı zaman, ventrikül basıncı aort kapağı açılıncaya kadar hızla yükselir. Kapak açıldıktan sonra ise, **Şekil 9-7**'de görüldüğü gibi ventrikül içindeki basınç çok daha yavaş yükselir. Çünkü kan hemen ventriküllerden aorta oradan da sistemik dağıtım arterlerine akar.

Kanın sistol sırasında arterlere girmesi arter duvarlarının gerilmesine ve basıncın yaklaşık 120 mm Hg'ya yükselmesine neden olur.

Sistol sonunda sol ventrikül kan fırlatmayı durdurup, aort kapağı kapandığı zaman ise arterlerin esnek duvarları diyastol sırasında bile arterlerde yüksek bir basıncı devam ettirir.

Aort kapağı kapandığı zaman aort basıncı eğrisinde bir *çentik* meydana gelir. Bunun nedeni, kapağın kapanmasından hemen önce kanın kısa bir süre için geriye doğru akması ve sonra geri akımın aniden durmasıdır.

Aort kapağı kapandıktan sonra aorttaki basınç, diyastol boyunca yavaş yavaş düşer, çünkü gerilen elastik arterlerde depolanmış olan kan sürekli olarak çevre damarlar yolu ile venlere geri akar. Ventrikül yeniden kasılmadan önce aort basıncı genellikle yaklaşık 80 mm Hg'ya (diyastol basıncı) düşer, ki bu ventrikül kasılması sırasında aortta meydana gelen en yüksek basınç olan 120 mm Hg'nin (sistol basıncı) üçte ikisidir.

Sağ ventrikül ve *pulmoner arterdeki* basınç eğrileri aorttakine benzer. Tek fark, Bölüm 14'de tartışıldığı gibi basınçların aorttakilerin sadece altıda biri kadar olmasıdır.

Kalp Seslerinin Kalbin Pompalama İşlevi ile İlişkisi

Kalbi bir stetoskop ile dinlerken kapakların açıldığını duymayız, çünkü nispeten yavaş gelişen bir olay olan açılma, ses çıkarmaz. Ancak, kapaklar kapandığında gelişen ani basınç farklarının kapakların yapraklarında ve çevredeki sıvılarda neden olduğu titreşimler, göğüste tüm yönlerde yayılan sesler çıkarır.

Ventriküller kasıldıkları zaman, ilk olarak A-V kapakların kapanması ile oluşan bir ses duyulur. Frekansı düşük, süresi nispeten uzun olan bu titreşim, *birinci kalp sesi* olarak bilinir. Sistol sonunda aort ve pulmoner kapaklar kapanırken nispeten hızlı bir çarpma sesi duyulur, çünkü bu kapaklar hızlı kapanırlar ve çevredekiler kısa bir süre için titreşir. Bu ses *ikinci kalp sesi* olarak bilinir. Kalp seslerinin tam nedenleri Bölüm 23'de seslerin stetoskop aracılığı ile dinlenmesi ile bağlantılı olarak, ayrıntısıyla tartışılmıştır.

Kalbin İş Çıktısı

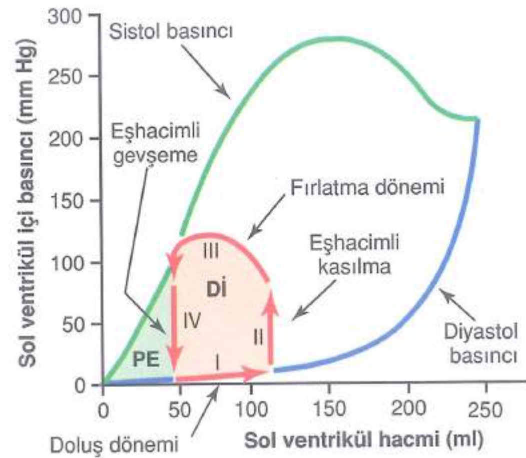
Kalbin atım işi, kalbin her bir kalp atımı sırasında arterlere kan pompalarken işe dönüştürdüğü enerjinin miktarıdır. *Dakika işi* ise, bir dakikada işe dönüştürülen enerjinin toplam miktarı olup, atım işi ile dakikadaki kalp atım hızının çarpımına eşittir.

Kalp iki durumla ilgili iş yapar. İlk olarak, enerjinin oldukça büyük bir kısmı kanı düşük-basınçlı venlerden yük-

sek-basınçlı arterlere hareket ettirmek için kullanılır. Buna *hacim-basınç işi* veya *dış iş* adı verilir. İkinci olarak enerjinin küçük bir kısmı, *kan akımının kinetik enerjisi* olarak bilinen kana aort ve pulmoner kapaklardan fırlatılma hızını kazandırmak için kullanılır.

Sağ ventrikülün yaptığı dış iş, normalde sol ventrikülün işinin yaklaşık altıda biridir. Çünkü iki ventrikülün pompaladıkları sistolik basınçlar arasında altı kat fark vardır. Her bir ventrikülün kan akımının kinetik enerjisini oluşturması için yaptığı ek iş ise fırlatılan kanın kütlesi ve fırlatma hızının karesinin çarpımı ile orantılıdır.

Sol ventrikülün, kan akımının kinetik enerjisini oluşturması için yaptığı iş genellikle ventrikülün toplam işinin yalnızca yaklaşık yüzde 1'idir; dolayısıyla toplam atım işi hesaplanırken ihmal edilir. Bununla birlikte, kanın daralmış kapaktan büyük bir hızla aktığı aort darlığı gibi belirli bazı bozukluk durumlarında, kan akımının kinetik enerjisini sağlamak için toplam işin yüzde 50'sinden daha fazlası kullanılır.



Şekil 9-9. Diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül hacmi ve ventriküliçindeki basınç arasındaki ilişki. "Hacim-basınç şeması"nı gösteren kırmızı çizgiler normal kalp döngüsü sırasında ventriküliçindeki hacim ve basınç değişikliklerini göstermektedir. Dİ, net dış iş; PE, potansiyel enerji.

VENTRİKÜLÜN POMPALAMA İŞLEVİNİN ŞEKİL İLE ANALİZİ

Şekil 9-9, *sol* ventrikülün pompalama mekaniğini açıklamakta çok faydalıdır. Şeklin en önemli parçaları, "diyastol basıncı" ve "sistol basıncı" olarak isimlendirilmiş iki eğridir. Bu eğriler hacim-basınç eğrileridir.

Diyastol basıncı eğrisi, kalbin giderek artan miktarlarda kan ile doldurulup, ventrikül kasılmadan hemen önce diyastol basıncı ölçülerek elde edilir, ki bu da ventrikülün *diyastol-sonu basıncıdır.*

Sistol basıncı eğrisi, ventrikülün her bir dolum hacmi ile kasılması sırasında meydana gelen sistol basıncı ölçülerek elde edilir.

Kasılmamış ventrikülün hacmi yaklaşık 150 mililitrenin üzerine çıkıncaya kadar, "diyastol" basıncı pek fazla yükselmez. Dolayısıyla, kan bu hacme kadar atriyumlardan ventriküllere kolaylıkla akabilir. 150 mililitrenin üzerinde, kısmen kalbin fibröz dokusunun daha fazla gerilememesine, kısmen de kalbi saran perikardın son haddine kadar dolmuş olmasına bağlı olarak, ventrikülün diyastol basıncı hızla artar.

Düşük ventrikül hacimlerinde dahi ventrikül kasılırken "sistol" basıncı artar ve ventrikül hacmi 150-170 mililitre iken en yüksek değerine erişir. Hacim daha da artarsa, **Şekil 9-9**'daki "sistol" basıncı eğrisindeki düşüşün de gösterdiği gibi, bazı koşullar altında sistol basıncı düşer. Çünkü bu büyük hacimlerde kalp kasının aktin ve miyozin iplikçikleri, kalp lifinin kasılma kuvvetinin optimum düzeyin altına düşmesine neden olacak kadar birbirlerinden uzaklaşırlar.

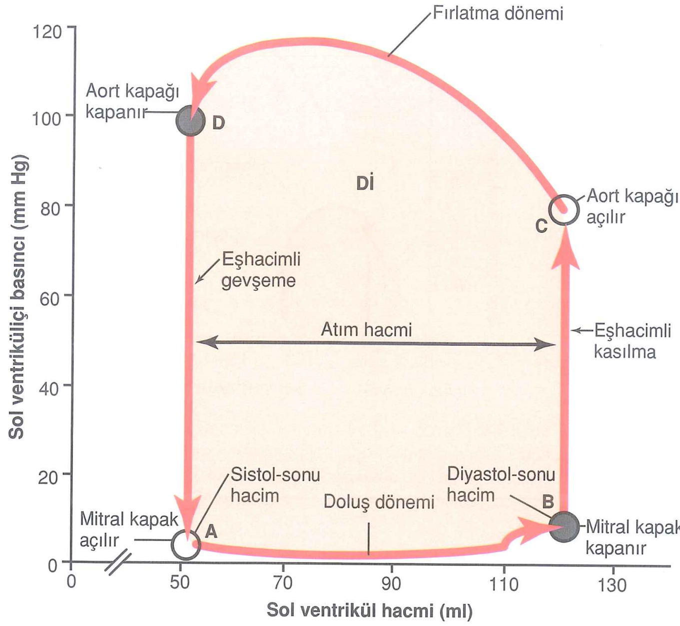
Şekilde normal bir *sol* ventrikül için en yüksek sistol basıncının 250 ile 300 mm Hg arasında olduğuna özellikle dikkat ediniz. Ancak bu durum her bir kişinin kalp kuvvetine ve kalbin kalp sinirleri ile uyarılma derecesine göre geniş değişkenlik gösterir. Normal bir *sağ* ventrikül için en yüksek sistolik basınç 60 ile 80 mm Hg arasındadır.

Kalp Döngüsü Sırasındaki "Hacim-Basınç Şeması"; Kalbin İş Çıktısı. **Şekil 9-9**'daki kırmızı eğriler, normal işlev gören bir *sol* ventrikül için, kalp döngüsünün *hacim-basınç şeması* adı verilen döngüsünü meydana getirirler. Bu döngü **Şekil 9-10**'da daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir ve dört evreye ayrılır.

Evre I: *Doluş dönemi.* Hacim-basınç şemasının bu evresi, ventrikül hacmi yaklaşık 50 mililitre, diyastol basıncı ise yaklaşık 2-3 mm Hg iken başlar. Bir önceki kalp atımından sonra ventrikülde kalan kan miktarı 50 mililitre olup *sistol-sonu hacmi* adını alır. Venöz kanın sol atriyumdan ventriküle akmasıyla ventrikül hacmi normalde 70 mililitre artarak yaklaşık 120 mililitreye yükselir, bu hacme *diyastol-sonu hacmi* adı verilir. Dolayısıyla, hacim-basınç şemasının birinci evresi sırasında **Şekil 9-9**'da "I" ile işaretlenmiş çizgi boyunca, ve **Şekil 9-10**'da A noktasından B noktasına ilerlerken ventrikül hacmi 120 mililitreye, diyastoldeki basıncı ise yaklaşık 5-7 mm Hg'ya yükselir.

Evre II: *Eşhacimli kasılma dönemi.* Eşhacimli kasılma sırasında bütün kapaklar kapalı olduğu için ventrikülün hacmi değişmez. Fakat, ventrikül içindeki basınç yükselerek aorttaki basınca, yani yaklaşık 80 mm Hg'ya eşitlenir. Bu olayı C noktası temsil eder (**Şekil 9-10**).

Evre III: *Fırlatma dönemi.* Fırlatma sırasında ventrikül daha fazla kasıldığı için sistolik basıncı daha da yükselir. Aynı zamanda aort kapağının açılması ve kanın ventriküllerden aorta akması nedeniyle ventrikülün hacmi azalır. Dolayısıyla, **Şekil 9-9**'daki döngüde "III" veya "fırlatma dönemi" olarak işaretlenmiş eğri, bu dönem sırasında ha-



Şekil 9-10. "Hacim-basınç şeması" tek bir kalp döngüsündeki (*kırmızı çizgi*) ventrikül içindeki hacim ve basınç değişikliklerini göstermektedir. Gölgeli alan kalp döngüsü sırasında sol ventrikülün yaptığı net dış işi (*Dİ*) temsil eder.

cimde ve sistolik basınçta meydana gelen değişiklikleri gösterir.

Evre IV: *Eşhacimli gevşeme dönemi.* Fırlatma döneminin sonunda (D noktası; **Şekil 9-10**), aort kapağı kapanır ve ventrikül basıncı diyastolik basınç değerine geri döner. Ventrikül hacminde değişim olmadan ventriküliçi basıncında meydana gelen bu azalma "IV" ile işaretlenmiş çizgi (**Şekil 9-9**) ile gösterilmiştir. Böylece ventrikül başlangıç noktasına geri döner; ventrikülde yaklaşık 50 mililitre kan kalmıştır, atriyum basıncı ise 2-3 mm Hg'ya yakındır.

Bu işlevsel hacim-basınç şemasının sınırlarını belirlediği alan (gölgeli alan, "Dİ" ile işaretli kısım), bir kasılma döngüsü sırasında ventrikülün yaptığı *net dış işi* temsil etmektedir. Kalp kasılmasını inceleyen deneysel çalışmalarda bu şema kalbin yaptığı işi hesaplamak için kullanılır.

Kalp büyük miktarlarda kan pompaladığı zaman, iş şemasının alanı daha fazla genişler. Yani, ventrikül diyastol sırasında daha çok kanla dolduğu için alan daha fazla sağa doğru genişler, daha büyük bir basınçla kasıldığı için daha çok yukarı çıkar. Ventrikül-özellikle eğer sempatik sinir sistemi uyarısı ile aktivitesi artmış ise- daha küçük hacimlere inerek kasıldığında ise alan genellikle sola doğru çok daha fazla genişler.

Önyük ve Artyük Kavramları. Kasın kasılma özelliklerini değerlendirirken, kasılmaya başladığında kas üzerindeki gerimin derecesinin yani *önyükün* ve kasın kasılma kuvvetini hangi yüke karşı kullandığının yani *artyükün* belirlenmesi önemlidir.

Kalp kasılması için, *önyük*, genellikle ventrikülün dolduğu andaki diyastol-sonu basıncı olarak kabul edilir.

Ventrikül için *artyük* ventrikülden çıkan aorttaki basınçtır. Bu, **Şekil 9-9**'da hacim-basınç şeklinin Evre III eğrisinin ifade ettiği sistol basıncına eşittir (Artyükün bazen basınç yerine kabaca dolaşımdaki direnç olduğu kabul edilir).

Önyük ve artyük kavramlarının önemi şudur; kalbin veya dolaşımın pek çok işlev bozukluğunda ventrikülün dolması sırasındaki basınç (önyük), ventrikül kasılmasının karşısındaki arter basıncı (artyük) veya her ikisi birden normal değerlerinden çok büyük bir ölçüde değişirler.

Kalp Kasılması için Gereken Kimyasal Enerji: Kalbin Oksijen Kullanımı

Kalp kası, iskelet kası gibi, kasılma işini yapmak için kimyasal enerji kullanır. Bu enerjinin yaklaşık olarak yüzde 70-90'ı yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasından, yüzde 10-30'u laktat ve glikoz başta olmak üzere diğer besin maddelerinden elde edilir. Dolayısıyla, kalbin oksijen tüketim hızı, kalp işini yaparken serbestlenen kimyasal enerjinin mükemmel bir ölçüsüdür. Bu enerjinin serbestlenmesine neden olan çeşitli kimyasal tepkimeler, Bölüm 68 ve 69'da tartışılmıştır.

Deneysel çalışmalar kalbin oksijen tüketiminin ve kasılma sırasında harcanan kimyasal enerjinin **Şekil 9-9**'nin toplam gölgeli alan ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu gölgeli kısım, daha önce açıklandığı gibi *dış işi* (Dİ) ve PE olarak işaretlenmiş *potansiyel enerji* adı verilen ek bir bölümü

içerir. Potansiyel enerji, eğer ventrikül her bir kasılmada boşluğunda bulunan tüm kanı tamamen boşaltacak olsa bunu gerçekleştirmek için ventrikülün kasılmasıyla olacak ek işi temsil eder.

Oksijen tüketiminin, ayrıca, kalp kasının kasılması sırasında oluşan *gerim* ve kasılmanın devam ettiği *zamanın süresinin* çarpımı ile yaklaşık olarak orantılı olduğu gösterilmiştir; buna *gerim-zaman indeksi* adı verilir. Sistolik basınç yükseldiğinde gerim de yüksektir ve buna bağlı olarak daha fazla oksijen kullanılır. Ayrıca, kasılma sırasındaki kalp kası geriminin, basınç ile ventrikül çapının çarpımı ile orantılı olması nedeniyle, ventrikül anormal olarak genişlediği zaman normal sistolik basınçlarda bile çok daha fazla kimyasal enerji harcanır. Bu durum, özellikle kalp ventriküllerinin genişlediği kalp yetmezliğinde önemli hale gelir ve paradoksal olarak, belirli bir miktarda iş yapmak için gereken kimyasal enerji miktarı, kalbin yetmezlik durumunda olmasına rağmen, normalden fazladır.

Kalp Kasılmasının Verimliliği. Kalp kası kasılırken kullanılan kimyasal enerjinin çoğu *ısıya*, çok küçük bir kısmı ise yapılan *işe* dönüştürülür. İşin, harcanan toplam kimyasal enerjiye oranına *kalp kasılmasının verimliliği* veya sadece *kalbin verimliliği* denilir. Normal bir kalbin en yüksek verimliliği yüzde 20 ile 25 arasındadır. Kalp yetmezliğinde bu verimlilik yüzde 5-10'a kadar düşebilir.

KALBİN POMPALAMA İŞLEVİNİN DÜZENLENMESİ

Dinlenme halindeki bir kişide, kalp dakikada yalnızca 4-6 litre kan pompalar. Şiddetli egzersiz sırasında, kalbin bu miktarın dört ile yedi katını pompalaması gerekebilir. Kalbin pompaladığı hacmin düzenlenmesi başlıca iki yolla olur: (1) Kalbe dolan kanın hacmindeki değişikliklere cevap olarak kalbin pompalama işlevinin intrensek düzenlenmesi ve (2) kalbin pompalama kuvvetinin ve hızının otonom sinir sistemi ile düzenlenmesi.

KALBİN POMPALAMA İŞLEVİNİN İNTRENSEK DÜZENLENMESİ-FRANK-STARLİNG MEKANİZMASI

Bölüm 20'de, kalbin bir dakikada pompaladığı kanın miktarını çoğu zaman, venlerden kalbe dolan kanın miktarı olan *venöz dönüşün* belirlediğini öğreneceğiz. Yani, vücuttaki her çevre doku, kendi kan akımını denetler ve tüm bölgesel kan akımları toplanarak venler yoluyla sağ atriyuma döner. Kalp ise gelen bu kanı kendiliğinden sistemik arterlere pompalar, böylece kan tekrar dolaşıma katılır.

Kalbin gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliklere karşı gösterdiği intrensek uyum sağlama yeteneğine, yüzyıl önce yaşamış iki büyük fizyolog, Otto Frank ve Ernest Starling'in anısına, *kalbin Frank-Starling mekanizması* adı verilir. Frank-Starling mekanizması temel olarak, kalp kası dolma sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılma kuvvetinin ve aorta pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağı anlamına gelir. Diğer bir deyişle, *fizyolojik sınırlar içerisinde kalp, venler aracılığıyla kendisine dönen kanın tamamını pompalar.*

Frank-Starling Mekanizmasının Açıklaması Nedir?

Ventriküllere daha fazla kan akışı olduğunda, kalp kası daha çok gerilir. Bu ise, kasın daha büyük bir kuvvetle kasılmasına neden olur; çünkü aktin ve miyozin iplikçikleri kuvvet oluşumu için gereken optimum örtüşmeye yaklaşırlar. Dolayısıyla pompalama kuvveti artan ventrikül, fazla kanı kendiliğinden arterlere pompalar.

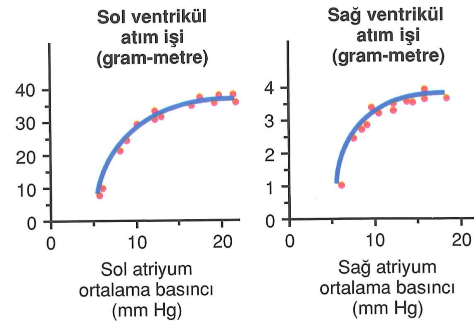
Optimum boya kadar gerilen bir kasın, daha büyük bir iş yaparak kasılabilme yeteneği sadece kalp kasının değil Bölüm 6'da açıklandığı gibi tüm çizgili kasların özelliğidir.

Kalbin hacmi arttığında, kalp kasının gerilmesi gibi önemli bir etkinin yanı sıra, kalbin pompalama gücünü artıran bir başka faktör daha vardır. Sağ atriyumun duvarındaki gerilmenin, kalp hızını doğrudan yüzde 10-20 oranında artırması da bir dakikada pompalanan kanın miktarının artmasına yardım eder, ancak bu etkinin katkısı Frank-Starling mekanizmasından çok daha azdır.

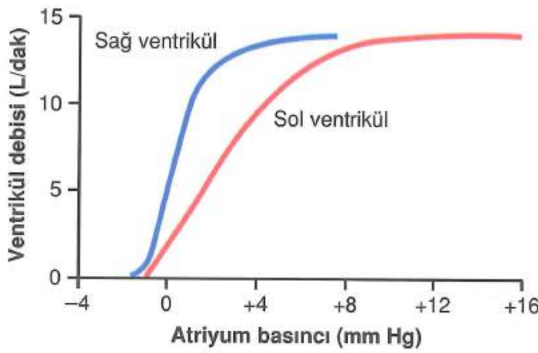
Ventrikül İşlevi Eğrileri

Ventrikülün kan pompalamadaki işlevsel yeteneğini ifade etmenin en iyi yollarından biri *ventrikül işlevi eğrileridir.* **Şekil 9-11**'de *atım iş eğrisi* adı verilen bir çeşit ventrikül işlevi eğrisi görülmektedir. Atriyum basıncı arttıkça, atım işinin de, ventriküllerin pompalama yeteneğinin sınırına ulaşıncaya kadar arttığına dikkat ediniz.

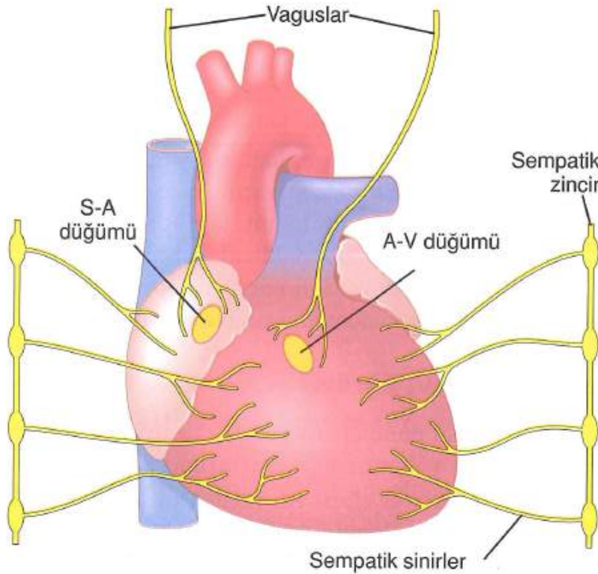
Şekil 9-12'de *ventrikülün hacim debisi eğrisi* adı verilen başka bir çeşit ventrikül işlev eğrisi görülmektedir.



Şekil 9-11. Köpeklerden kaydedilen sol ve sağ ventrikül işlev eğrileri, *ventrikül atım işinin*, sol ve sağ atriyum ortalama basınçlarının bir fonksiyonu olduğunu göstermektedir. *(Veriler: Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955'den)*



Şekil 9-12. Köpeklerden ve insanlardan elde edilmiş verilerin kullanılarak uyarlanan dinlenme halindeki normal insan kalbinin yaklaşık sağ ve sol *ventrikül hacim debisi eğrileri*.



Şekil 9-13. Kalbin *sempatik* ve *parasempatik* sinirleri. (Kalbe giden vagus sinirleri parasempatik sinirlerdir.) A-V, atriyoventriküler; S-A, sinoatriyal.

Hayvan deneylerinden uyarlanan değerlere dayanan bu iki eğri, insan kalbinin her iki ventrikülünün işlevlerini temsil etmektedir. Atriyumlardan birinin basıncı artınca, buna karşılık gelen ventrikülün bir dakikada pompaladığı hacim de artar.

Bu nedenle, *ventrikül işlevi eğrileri* kalbin Frank-Starling mekanizmasını ifade etmenin başka bir yoludur. Yani, ventriküller daha yüksek atriyum basınçlarına yanıt olarak dolduğunda, ventrikülün hacmi ve kalp kasılmasının kuvveti artar; bu da kalbin daha fazla miktarda kanı arterlere pompalamasına neden olur.

Kalbin Sempatik ve Parasempatik Sinirler Tarafından Kontrolü

Kalbin pompalama etkinliği, **Şekil 9-13**'de gösterildiği gibi, kalbe uyarım sağlayan çok sayıda *sempatik* ve *parasempatik (vagus)* sinirin kontrolü altındadır. Belirli bir atriyum basıncında, kalbin bir dakikada pompaladığı kanın miktarı *(kalp debisi)* sempatik uyarıyla çoğu zaman yüzde 100'den daha fazla artabilir. Bunun aksine, vagus (parasempatik) uyarıları kalp debisini neredeyse sıfıra kadar düşürebilir.

Kalbin Sempatik Sinirler Tarafından Uyarılma Mekanizmaları. Kuvvetli sempatik uyarılma, genç erişkin insanlarda dakikada 70 atım olan normal kalp hızını 180-200 hatta nadiren 250 atıma kadar artırabilir. Ayrıca, sempatik uyarılma kalp kasılmasının kuvvetini normalin neredeyse iki katına çıkararak pompalanan kanın hacmini ve fırlatma basıncını da artırırlar. Bu nedenle, sempatik uyarılma daha önce tartışılan Frank-Starling mekanizmasının kalp debisinde neden olabileceği artışa ek olarak, maksimum kalp debisini çoğu zaman iki ile üç katı kadar daha artırabilir.

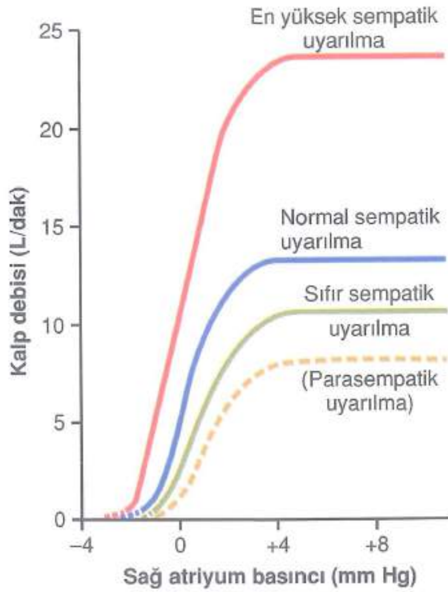
Bunun aksine, kalbe giden sempatik sinirler *inhibe* edilerek, kalbin pompalama gücü orta derecede azaltılabilir. Normal koşullarda, kalbi uyaran sempatik sinir lifleri sürekli olarak yavaş bir hızda uyarı yaparak, pompalamayı, sempatik uyarılma olmadan gerçekleşecek olandan yaklaşık yüzde 30 fazla bir değerde sürdürür. Dolayısıyla, sempatik sinir sisteminin aktivitesi normalin altına indiğinde, hem kalp hızı hem de ventrikülün kasılma kuvveti azalır ve kalbin pompalama gücü normalin yüzde 30 kadar altına düşer.

Kalbin Parasempatik (Vagus) Sinirler Tarafından Uyarılması Kalp Hızını ve Kasılma Kuvvetini Azaltır. Vagus sinirleri ile kalbe ulaşan parasempatik sinir liflerinin kuvvetli uyarıları, kalp atımlarını birkaç saniye süreyle durdurabilir, fakat daha sonra kalp genellikle "kaçar" ve parasempatik uyarılar devam ettiği sürece 20-40 atım/dk hızında atar. Ek olarak, kuvvetli vagus uyarıları kalbin kasılma kuvvetini yüzde 20-30 oranında azaltabilirler.

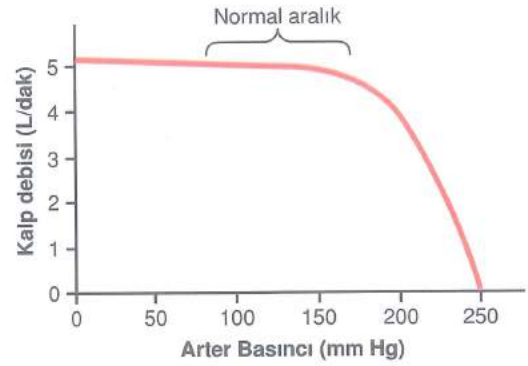
Vagus lifleri kalbin güçlü kasılmasının meydana geldiği ventriküllerden çok başlıca atriyumlara yayılırlar. Bu dağılım, vagus uyarılarının neden kalp kasılmasının kuvvetinde büyük bir azalma yapmak yerine esas olarak kalp hızını azalttığını açıklar. Yine de, kalp hızındaki büyük düşüş kalbin kasılma kuvvetindeki hafif azalmayla bir araya geldiğinde ventriküllerin pompalama gücü yüzde 50 veya daha fazla azalabilir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarılmanın Kalp İşlevi Eğrisine Etkisi. **Şekil 9-14**'de dört kalp işlevi eğrisi görülmektedir. Bunlar **Şekil 9-12**'deki ventrikül işlevi eğrilerine benzerdir. Fakat, tek bir ventrikülün değil de tüm kalbin işlevini temsil ederler; sağ kalbin girişindeki sağ atriyum basıncı ile sol ventrikülden aorta atılan kalp debisi arasındaki ilişkiyi gösterirler.

Şekil 9-14'deki eğriler, belli bir sağ atriyum basıncında, artan sempatik uyarılmanın kalp debisini artırdığını, artan parasempatik uyarılmanın ise azalttığını gösterirler.



Şekil 9-14. Farklı derecelerdeki sempatik ve parasempatik uyarıların, kalp debisi eğrisi üzerine etkisi.



Şekil 9-15. Kalp debisi 160 mm Hg basınç düzeyine kadar sabittir. Yalnızca arter basıncı normal sınırların üstüne çıktığında artan basınç yükü, kalp debisini belirgin derecede azaltır.

Otonom sinir sisteminin uyarılmasının neden olduğu debi değişiklikleri, *kalbin hem hızında hem de kasılma kuvvetinde meydana gelen değişikliklere* bağlıdır.

POTASYUM VE KALSİYUM İYONLARININ KALP İŞLEVİNE ETKİSİ

Bölüm 5'de zar potansiyelleri tartışılırken, potasyum iyonlarının zar potansiyelleri üzerinde belirgin etkilerinin olduğuna ve Bölüm 6'da ise kalsiyum iyonlarının kas kasılmasının başlatılmasında özellikle önemli bir rol oynadıklarına işaret edilmiştir. Dolayısıyla, bu iki iyonun hücredışı sıvılardaki yoğunluklarının kalbin pompalama gücü üzerinde de önemli etkileri olması beklenir.

Potasyum İyonlarının Etkisi. Hücredışı sıvılardaki aşırı potasyum, kalbin fazlasıyla geniş ve gevşek hale gelmesine ve kalp hızının yavaşlamasına neden olur. Büyük miktarlarda potasyum, aynı zamanda kalp uyarısının A-V demeti yolu ile atriyumlardan ventriküllere iletilmesine de engel olabilir. Potasyum yoğunluğunun yalnızca 8-12 mEq/L'ye (normal değerin iki veya üç katı) yükselmesi, kalbi çok zayıf düşürebilir, ritim bozukluklarına ve ölüme neden olabilir.

Bu etkiler, kısmen hücredışı sıvılardaki yüksek potasyum yoğunluğunun Bölüm 5'de açıklandığı gibi kalp kası liflerinin dinlenim zar potansiyelini azaltmasına bağlıdır. Yani, hücredışı sıvıdaki yüksek potasyum konsantrasyonu, kısmen hücre zarını depolarize ederek zar potansiyelinin daha az negatif olmasına neden olur. Zar potansiyeli azalınca aksiyon potansiyelinin şiddeti de azalır, ki bu kalp kasılmasını giderek daha zayıf düşürür.

Kalsiyum İyonlarının Etkisi. Artan kalsiyum iyonları, potasyum iyonlarının tam tersi etkiler yaparak, kalbi spastik kasılmaya doğru götürürler. Bunun nedeni, kalsiyum iyonlarının bu bölümde daha önce açıklandığı gibi kalp kasılmasının başlatılmasında doğrudan etkili olmasıdır.

Bunun aksine, kalsiyum iyonlarının eksikliği, yüksek potasyumun etkisine benzer şekilde, kalbin *zayıflamasına* neden olur. Neyse ki, kalsiyum iyonlarının kan düzeyi normalde çok dar sınırlar içerisinde tutulur. Dolayısıyla, normalin dışındaki kalsiyum yoğunluklarının kalbe etkileri nadiren klinik önem kazanır.

SICAKLIĞIN KALP ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Vücut sıcaklığındaki artış, örneğin kişinin ateşi yükseldiği zaman gözlenen sıcaklık artışı, kalp hızını büyük oranda, hatta bazen normal hızın iki katına kadar artırır. Düşük sıcaklık kalp hızını büyük oranda azaltır, öyle ki bir kişinin vücut sıcaklığı 15,5-21,1°C arasında olup hipotermi nedeniyle ölüme yaklaştığı zaman, kalp hızı dakikada birkaç atıma kadar düşer. Bu etkiler olasılıkla, ısının kalp kası zarının kalp hızını belirleyen iyonlara olan geçirgenliğini artırarak, kendi kendine uyarılma sürecini hızlandırmasına bağlıdır.

Egzersizde olduğu gibi, sıcaklığın orta derecede artması kalbin *kasılma kuvvetini* çoğu zaman geçici olarak artırır, fakat sıcaklığın uzun süre yüksek kalması, kalbin metabolik sistemlerini tüketerek zamanla güçsüzlüğe neden olur. Bu nedenle kalbin optimum işlev görmesi büyük ölçüde, vücut sıcaklığının Bölüm 74'de açıklanan sıcaklık kontrol mekanizmalarıyla uygun biçimde kontrolüne bağlıdır.

ARTER BASINCI YÜKÜNÜN (BELLİ BİR SINIRA KADAR) ARTMASI KALP DEBİSİNİ AZALTMAZ

Şekil 9-15'de, ortalama arter basıncı yaklaşık 160 mm Hg'nin üzerine çıkmadığı takdirde, aorttaki arter basıncının artmasının kalp debisini azaltmadığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, kalbin normal sistolik arter basınçların-

daki (80-140 mm Hg) normal işleyişi sırasında kalp debisi, neredeyse tamamen, kanın vücut dokularından ne kadar kolaylıkla geçtiğine bağlıdır, ki bu da kanın kalbe *venöz dönüşünü* belirler. Bu mekanizma, Bölüm 20'nin ana konusudur.

Kaynaklar

Bers DM, Shannon TR: Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol 58:59, 2013.

Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol 105:1342, 2008.

Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL: The Anrep effect: 100 years later. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H175, 2013.

Couchonnal LF, Anderson ME: The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease. Physiology (Bethesda) 23:151, 2008.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res 113:709, 2013.

Eisner D, Caldwell J, Trafford A: Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. Circ Res 113:958, 2013.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Ibrahim M, Gorelik J, Yacoub MH, Terracciano CM: The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease. Proc Biol Sci 278:2714, 2011.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ: Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. Nat Rev Cardiol 9:717, 2012.

Korzick DH: From syncytium to regulated pump: a cardiac muscle cellular update. Adv Physiol Educ 35:22, 2011.

Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. Circ Res 113:690, 2013.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

Marks AR: Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. J Clin Invest 123:46, 2013.

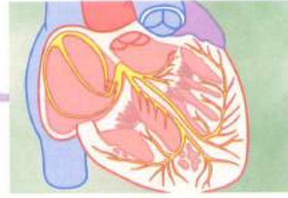
Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM: The force-frequency relationship: insights from mathematical modeling. Adv Physiol Educ 37:28, 2013.

Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.

Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T: Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. Circ Res 112:355, 2013.

Starling EH: The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans Green, 1918.

ter Keurs HE: The interaction of Ca^{2+} with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H38, 2012.



BÖLÜM 10

ÜNİTE III

Kalbin Ritmik Uyarılması

İnsan kalbi, düzenli aralıklarla kendiliğinden-uyarılması ve her gün yaklaşık 100.000 kere ya da insan yaşamı boyunca ortalama 3 trilyon kere tekrar eden kasılması için özel bir sisteme sahiptir. Bu etkileyici özellik, (1) kalp kasının ritmik kasılmasını sağlamak için ritmik elektrik uyarıları doğuran ve (2) bu uyarıları hızla kalbin her yanına ileten bir sistem aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu sistem düzgün olarak çalıştığı zaman atriyumlar, ventriküllerden yaklaşık 1/6 saniye önce kasılır. Bu da ventriküllerin kanı akciğerlere ve çevre dolaşıma pompalamadan önce dolmalarını sağlar. Sistemin bir başka önemli özelliği, ventriküllerin tüm bölgelerinin hemen hemen aynı anda kasılmasını sağlamasıdır ki, bu da ventrikül boşluklarında yeterli basıncın oluşması için gereklidir.

Kalbin bu ritmik ve iletici sistemi kalp hastalıkları ile özellikle de yetersiz koroner kan akımına bağlı kalp dokusu iskemisi ile, kolaylıkla hasar görür. Sonuç, çoğu zaman kalp ritminin düzensizleşmesi veya kalp boşluklarının yanlış sıralamayla kasılmasıdır ve kalbin bir pompa olarak etkinliği çoğu zaman ciddi biçimde, hatta ölüme bile neden olabilecek kadar etkilenir.

KALBİN ÖZELLEŞMİŞ UYARI VE İLETİ SİSTEMİ

Kalbin kasılmalarını düzenleyen özelleşmiş uyarı ve ileti sistemi **Şekil 10-1**'de görülmektedir. Şekilde normal ritmik uyarıları doğuran sinüs düğümü (aynı zamanda sinoatriyal veya S-A düğüm olarak da adlandırılır); uyarıları sinüs düğümünden atriyoventriküler (A-V) düğüme ileten düğümlerarası yollar; atriyumlardan gelen uyarıların ventriküllere geçişini geciktiren A-V düğüm; uyarıları atriyumlardan ventriküllere ileten A-V demet; kalp uyarılarını ventriküllerin bütün bölgelerine ileten sol ve sağ Purkinje lifi demet dalları görülmektedir.

SİNÜS (SİNOATRİYAL) DÜĞÜMÜ

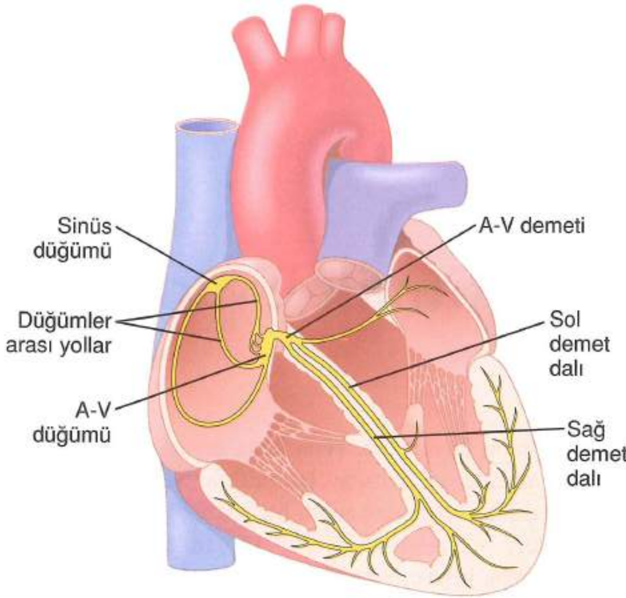
Sinüs düğümü, (*sinoatriyal düğüm* de denir) küçük, yassı, elips şeklinde, özelleşmiş bir kalp kası şerididir; yaklaşık 3 milimetre genişliğinde, 15 milimetre uzunluğunda ve 1 milimetre kalınlığındadır. Sağ atriyumun superiyor posterolateral duvarında, vena kava superiyorun ağzının hemen altında ve hafifçe lateralinde yerleşmiştir. Bu düğümün lifleri hemen hemen hiç kasılabilir kas iplikçiği içermezler; çevrelerindeki 10-15 mikrometre çaplı atriyum kası liflerinden farklı olarak, her birinin çapı sadece 3-5 mikrometredir. Ancak, sinüs düğümünün lifleri doğrudan doğruya atriyum kası liflerine bağlanırlar; öyle ki sinüs düğümünde başlayan her aksiyon potansiyeli derhal atriyum kasının duvarına yayılır.

Sinüs Liflerinin Kendiliğinden Oluşan Elektriksel Ritmi

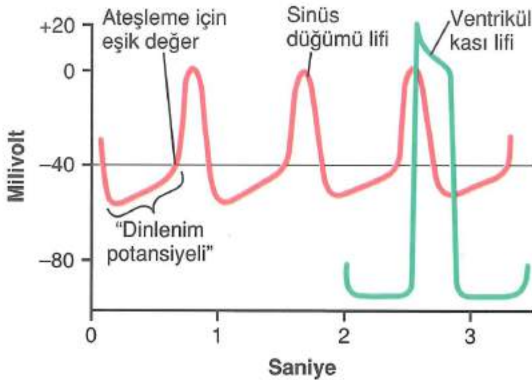
Bazı kalp liflerinin *kendiliğinden-uyarılma* özelliği vardır ki, bu otomatik ritmik ateşlemelere ve kasılmalara neden olabilen bir süreçtir. Bu yetenek, özellikle sinüs düğümü liflerini de içeren, kalbin özelleşmiş ileti sisteminin lifleri için geçerlidir. Bu nedenle, bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, kalbin tamamının atım hızını normalde sinüs düğümü belirler. Öncelikle bu kendiliğinden oluşan ritmi açıklayalım.

Sinüs Düğümü Ritminin Mekanizması. Üç kalp atımı süresince bir sinüs düğümü lifinin içinden kaydedilen aksiyon potansiyelleri, **Şekil 10-2**'de tek bir ventrikül kas lifi aksiyon potansiyeli ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Sinüs düğümü lifinin "dinlenim zar potansiyelinin" ateşlemeler arasında, yaklaşık –55 ila –60 milivolt civarında negatif olduğuna, buna karşılık ventrikül kasının lifinde –85 ila –90 milivolt olduğuna dikkat ediniz. Bu değerin daha az negatif olmasının nedeni sinüs liflerinin hücre zarlarının doğal yapısının sodyum ve kalsiyum iyonlarını sızdırması, giren sodyum ve kalsiyum iyonlarının taşıdığı pozitif yüklerin de hücreiçinin negatifliğini bir miktar nötralize etmesidir.

Sinüs düğümü liflerinin ritmini açıklamaya çalışmadan önce Bölüm 5 ve 9'daki tartışmalardan kalp kasında aksiyon potansiyelini oluşturan voltaj değişikliklerinin meydana gelmesinde üç tür zar iyon kanalının önemli görevleri olduğunu hatırlayınız. Bunlar; (1) *hızlı sodyum kanalları* (2) *L-tipi kalsiyum kanalları (yavaş sodyum-kalsiyum kanalları)* ve (3) *potasyum kanallarıdır.*



Şekil 10-1. Kalbin sinüs düğümü ve Purkinje sistemi. Ayrıca atriyoventriküler (A-V) düğüm, atriyumun düğümlerarası yolları ve ventriküllerdeki demet dalları da gösterilmiştir.



Şekil 10-2. Bir sinüs düğümü lifinin ritmik ateşlemeleri. Ayrıca sinüs düğümünün aksiyon potansiyeli, bir ventrikül kası lifininki ile karşılaştırılmıştır.

Pozitif yüklü sodyum iyonlarının, birkaç 1/10.000 saniye süresince açık kalan hızlı sodyum kanallarından geçerek hızla lif içine akmaları, ventrikül kasındaki aksiyon potansiyelinin hızlı, dikensi yükselişinden sorumludur. Daha yavaş açılan ve yaklaşık 0,3 saniye açık kalan yavaş sodyum-kalsiyum kanalları ise, ventriküldeki aksiyon potansiyeli "plato"sunun başlıca sorumlusudur. Son olarak, potasyum kanallarının açılması büyük miktarlarda potasyum iyonunun lif zarından geçerek dışarıya doğru difüze olmasını sağlar ve zar potansiyelini dinlenim düzeyine geri döndürür.

Ancak bu kanalların sinüs düğümü lifindeki görevi farklıdır, çünkü "dinlenim" potansiyeli daha az negatiftir; ventrikül kası lifinde –90 mV iken düğüm lifinde yalnızca –55 milivolttur. –55 milivoltta hızlı sodyum kanalları çoğunlukla "inaktive olmuşlardır", yani kapanmışlardır. Bunun nedeni, zar potansiyelinin birkaç milisaniyeden daha uzun süreyle, yaklaşık –55 milivolttan daha az negatif bir değerde kaldığı zaman, hücre zarının iç kısmında bulunan ve hızlı sodyum kanallarını kapatan inaktivasyon kapılarının kapanması ve o konumda kalmasıdır. Dolayısıyla yalnızca yavaş sodyum-kalsiyum kanalları açılabilir (yani "aktive olabilir") ve böylece aksiyon potansiyeli oluşturabilirler. Sonuç olarak, atriyal düğümün aksiyon potansiyeli ventrikül kasındakine kıyasla daha yavaş gelişir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli oluştuktan sonra, potansiyelin negatif değerine geri dönmesi de, ventrikül lifindeki gibi ani değil, yavaşça olur.

Sinüs Düğümü Liflerinin Kendiliğinden-Uyarılması. Sinüs düğümü liflerinin dışındaki pozitif sodyum iyonları, hücredışı sıvıdaki yüksek sodyum iyonu yoğunluğu nedeniyle, henüz açık olan bazı sodyum kanallarından içeri sızma eğilimindedirler. Bu nedenle, pozitif yüklü sodyum iyonlarının kalp atımları arasında içeri akması, dinlenim zar potansiyelinde yavaşça, pozitif yönde bir artışa neden olur. **Şekil 10-2**'de görüldüğü gibi, "dinlenim" potansiyeli iki kalp atımı arasında yavaş yavaş yükselir ve daha az negatif olur. Potansiyel yaklaşık –40 milivolt değerindeki eşik voltaja ulaştığı zaman, L-tipi kalsiyum kanalları "aktive" olur ve böylece aksiyon potansiyelini oluştururlar. Dolayısıyla, esas olarak sinüs düğümü liflerinin doğasında var olan sodyum ve kalsiyum iyonlarını sızdırma özelliği, liflerde kendiliğinden-uyarılmaya neden olur.

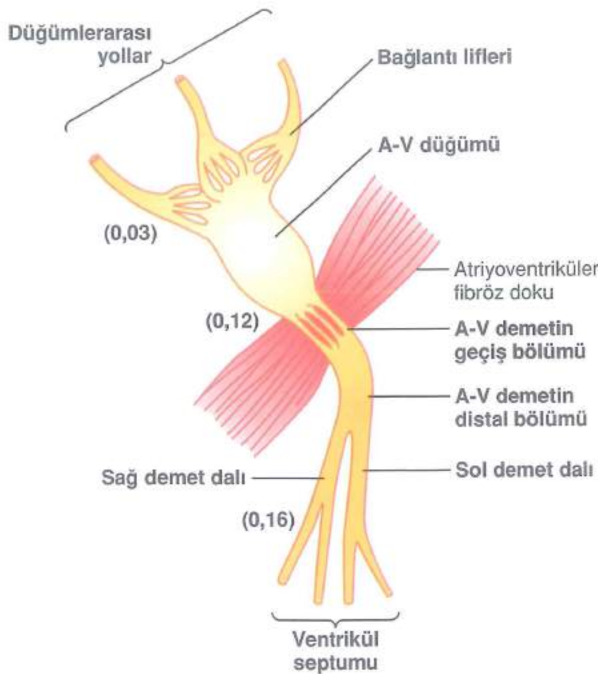
Sodyum ve kalsiyum iyonlarına olan bu sızdırma neden sinüs düğümü liflerinin daima depolarize kalmasına yol açmaz? Aksiyon potansiyeli sırasında meydana gelen iki olay bu şekilde sürekli depolarize bir durumda kalmayı engeller. Birincisi, L-tipi kalsiyum kanalları, açıldıktan yaklaşık 100-150 milisaniye sonra inaktive olurlar (yani kapanırlar). İkincisi, hemen hemen aynı anda çok sayıda potasyum kanalı açılır. Dolayısıyla, pozitif kalsiyum ve sodyum iyonlarının L-tipi kalsiyum kanallarından içeri akışları dururken, aynı zamanda büyük miktarlarda pozitif potasyum iyonu da liften dışarı doğru difüze olur. Bu iki etki hücreiçi potansiyelini tekrar dinlenimdeki negatif değerine indirir ve dolayısıyla aksiyon potansiyeli son bulur. Dahası potasyum kanalları birkaç 1/10 saniye daha açık kalır, pozitif yükler bir süre daha hücrenin dışına çıkmaya devam eder; sonuçta lif içinde fazla negatifliğe neden olur ki, buna *hiperpolarizasyon* adı verilir. Başlangıçta hiperpolarizasyon durumu, aksiyon potansiyelinin sonunda "dinlenim" zar potansiyelini yaklaşık –50 ila –60 milivolta kadar indirir.

Bu yeni hiperpolarizasyon durumu neden sürekli korunamaz? Nedeni, aksiyon potansiyelinin sona ermesini izleyen birkaç 1/10 saniye sırasında, giderek daha çok potasyum kanalının kapanmasıdır. İçeriye sızan sodyum ve kalsiyum iyonları, bir kez daha potasyum iyonlarının dışa akışının üstesinden gelerek "dinlenim" potansiyelinin yukarı doğru kaymasına neden olurlar. Sonuçta, potansiyel yaklaşık –40 milivoltta ateşleme için gerekli olan eşik

değere ulaşır. Bundan sonra bütün bu olaylar yeniden başlar: kendiliğinden-uyarılma ile aksiyon potansiyeli oluşması, aksiyon potansiyelinin sonlanması, aksiyon potansiyelini izleyen hiperpolarizasyon, "dinlenim" potansiyelinin eşik değere doğru kayması ve sonrasında yeni bir döngüyü başlatacak olan yeniden-uyarılma. Bu süreç bir insanın hayatı boyunca durmaksızın devam eder.

DÜĞÜMLERARASI VE ATRİYUMLARARASI YOLLAR KALP UYARILARINI ATRİYUMLARDAN YAYAR

Sinüs düğümü liflerinin uçları, bunları çevreleyen atriyum kası lifleri ile doğrudan birleşir. Dolayısıyla, sinüs düğümünde doğan aksiyon potansiyelleri atriyum kası liflerine doğru hareket ederler. Aksiyon potansiyelleri bu yolla atriyumun kas kütlesinin tümüne ve oradan da en sonunda A-V düğümüne yayılırlar. Pek çok atriyum kasında ileti hızı yaklaşık 0,3 m/sn'dir, ancak atriyum liflerinin birkaç küçük demetinde ileti daha hızlıdır, yaklaşık 1 m/sn. Bunlardan, *ön (anteriyor) atriyumlararası şerit* adı verilen bir tanesi, atriyumların ön duvarlarından geçerek sol atriyuma ulaşır. Ayrıca **Şekil 10-1** ve **10-3**'te gösterildiği gibi atriyumların anteriyor, lateral ve posteriyor duvarlarından kıvrılarak geçen ve A-V düğümde sonlanan üç küçük demet daha olup, bunlar sırasıyla, *ön, orta ve arka düğümlerarası yollar* olarak bilinirler. Bu şeritlerdeki iletimin daha hızlı olmasının nedeni özelleşmiş ileti liflerinin bulunmasıdır. Bu lifler, aşağıda tartışıldığı gibi, ventriküllerin daha da hızlı ileten "Purkinje liflerine" benzer.



Şekil 10-3. Atriyoventriküler (A-V) düğümün düzeni. Rakamlar, uyarının sinüs düğümünde doğuşundan itibaren geçen zaman aralığını (saniye) ifade etmektedir. Değerler, insan için tahminen belirlenmiştir.

ATRİYOVENTRİKÜLER DÜĞÜM UYARININ ATRİYUMLARDAN VENTRİKÜLLERE İLETİLMESİNİ GECİKTİRİR

Atriyumların ileti sistemi, kalp uyarısının atriyumlardan ventriküllere doğru çok hızlı hareket edemeyeceği şekilde düzenlenmiştir; bu gecikme, atriyumlara, ventriküller kasılmaya başlamadan önce içlerindeki kanı ventriküllere boşaltmaları için zaman tanır. Ventriküllere geçişi geciktiren oluşumlar başlıca A-V düğümü ve onunla bağlantılı ileti lifleridir.

A-V düğümü **Şekil 10-1**'de gösterildiği gibi, sağ atriyumun arka duvarında, triküspit kapağın hemen arkasında yerleşmiştir. Bu düğümün çeşitli bölümleri, düğüme giren düğümlerarası atriyum yollarının lifleri ve düğümden çıkan A-V demeti ile yaptığı bağlantılar **Şekil 10-3**'de çizimlerle gösterilmiştir. Kalp uyarısının sinüs düğümünde doğması ile A-V düğüm sistemine ulaşması arasında geçen yaklaşık zaman aralıkları da şekil üzerinde bir saniyenin bölümleri ile ifade edilmiştir. Uyarının düğümlerarası yolda hareket ederek, sinüs düğümünde doğduktan yaklaşık 0,03 saniye sonra A-V düğümüne ulaştığına dikkat ediniz. Uyarı, ventriküllere geçmek için A-V demetinin geçiş bölümüne girmeden önce, A-V düğümünün içinde 0,09 saniye daha geciktirilir. A-V demetin geçiş bölümünde 0,04 saniyelik son bir gecikme daha meydana gelir. Geçiş bölümü, atriyumları ventriküllerden ayıran fibröz dokunun içinden geçen çok sayıda küçük demetçikten meydana gelir.

Bu durumda A-V düğümünde ve A-V demet sistemindeki toplam gecikme yaklaşık 0,13 saniyedir. Bu gecikme, sinüs düğümü ile A-V düğümü arasında meydana gelen 0,03 saniyelik ilk gecikme ile birlikte, uyarı sinyalinin kasılan ventrikül kasına ulaşmasına kadar geçen toplam gecikme süresini 0,16 saniye yapar.

Yavaş İletinin Nedeni. Bağlantı liflerinde, düğüm liflerinde ve A-V demetinin geçiş liflerinde iletinin yavaş olmasının başlıca nedeni, ileti yolunda bulunan ardışık hücreler arasındaki yarık bağlantıların sayısının azalmış olmasıdır. Öyle ki, uyarıcı iyonların bir ileti lifinden diğerine geçmesine karşı büyük bir direnç vardır. Dolayısıyla, bir sonraki hücrenin uyarılmasının neden geciktiği kolayca anlaşılabilir.

VENTRİKÜLLERİN PURKİNJE SİSTEMİNDE HIZLI İLETİ

Özel Purkinje lifleri, A-V demeti içinde, A-V düğümünden ventriküllere uzanırlar. A-V'nin fibröz doku engelinin içinden geçen başlangıç kısmı dışında, Purkinje liflerinin işlevsel özellikleri, A-V düğümündeki liflerin özelliklerinin tamamen tersidir. Bunlar çok büyük liflerdir, normal ventrikül kası liflerinden bile daha büyüktürler ve aksiyon potansiyellerini 1,5-4,0 m/sn hızla iletirler. Bu hız, normal kalp kasındaki hızın yaklaşık 6 katı, bazı A-V düğüm liflerindeki hızın ise 150 katıdır. Bu hız sayesinde kalp

uyarısının ventrikül kasının geri kalan tüm bölümlerine, neredeyse derhal iletilmesi mümkün olur.

Purkinje liflerini oluşturan ardışık hücreler arasındaki interkale disklerde yer alan yarık bağlantıların geçirgenliğinin yüksek düzeyde olmasının, Purkinje liflerinin aksiyon potansiyelini hızla iletmesini sağladığına inanılmaktadır. Böylece iyonlar bir hücreden diğerine kolaylıkla iletilir ve ileti hızı artar. Purkinje liflerinin, miyofibril içeriği ise çok azdır. Bu da uyarının iletimi sırasında hiç kasılmadıkları ya da belli belirsiz kasıldıkları anlamına gelir.

A-V Demette Tek Yönlü İleti. A-V demetinin kendine has bir özelliği de, anormal durumlar dışında, aksiyon potansiyellerini ventriküllerden atriyumlara doğru geri iletememesidir. Bu özellik aracılığıyla kalp uyarılarının bu yolla ventriküllerden atriyumlara yeniden-girmesi engellenir. İleti yalnızca atriyumlardan ventriküllere, ileriye doğru gerçekleşir.

Dahası, kesintisiz bir fibröz doku engeli, hatırlanacağı gibi A-V demetin dışında kalan her yerde atriyum kasını ventrikül kasından ayırır. Bir kısmı **Şekil 10-3**'de gösterilen bu doku, normalde kalp uyarısının atriyum ve ventrikül kası arasında geçişini engelleyen bir yalıtkan gibi davranır. Uyarı yalnızca A-V demeti ile ve ileriye doğru iletilebilir. (Nadiren fibröz engelin içinden, A-V demetten farklı bir yerde, anormal bir kas köprüsü geçer. Böyle durumlarda kalp uyarısı ventriküllerden atriyumlara yeniden-girebilir ve ciddi kalp aritmilerine neden olabilir.)

Purkinje Liflerinin Ventriküllerin İçinde Dağılımı—Sol ve Sağ Demet Dalları. A-V demetinin distal bölümü, atriyum ve ventrikül kasları arasındaki fibröz dokunun içinden geçtikten sonra, ventrikülün septumunun içinde, **Şekil 10-1** ve **Şekil 10-3**'de görüldüğü gibi aşağıya kalbin apeksine doğru 5-15 milimetre ilerler. Demet burada, ventrikül septumunun her iki yanında endokardın altında seyreden sol ve sağ demet dallarına ayrılır. Her dal, aşağıya ventrikül apeksine doğru yayılırken giderek daha küçük dallara ayrılır. Bu küçük dallar ise yanlara doğru ilerleyerek her iki ventrikül boşluğunun çevresini dolanıp, arkaya kalbin tabanına doğru giderler. Purkinje liflerinin uçları, kas kütlesinin içinde üçte bir derinliğe kadar ilerledikten sonra, sonunda kalp kası lifleri ile devamlılık kazanırlar.

Kalp uyarısının ventrikül septumundaki demet dallarına girdiği andan, Purkinje liflerinin uçlarına ulaştığı ana kadar geçen toplam süre ortalama olarak yalnızca 0,03 saniyedir. Dolayısıyla, kalp uyarısı bir kez ventriküllerin Purkinje sistemine girdi mi, ventrikülün bütün kas kütlesine neredeyse anında yayılır.

KALP UYARISININ VENTRİKÜL KASINDA İLETİLMESİ

Uyarı Purkinje liflerinin uçlarına ulaştıktan sonra, ventrikülün kas kütlesi boyunca bizzat ventrikül kası lifleri tarafından iletilir. Burada ileti hızı yalnızca 0,3-0,5 m/sn olup, Purkinje liflerindekinin altıda biridir.

Kalp kası, aralarında fibröz bölmeler bulunan iki katlı sarmal bir tabaka halinde kalbin çevresini sarar. Bu nedenle kalp uyarısı doğrudan dışarıya, kalbin yüzeyine doğru hareket etmez. Bunun yerine yüzeye doğru sarmallar boyunca açı yaparak ilerler. Bu açı nedeniyle, ventrikülün endokardiyal yüzeyinden epikardiyal yüzeyine yayılması ek olarak 0.03 saniye daha gerektirir. Bu süre iletinin Purkinje sisteminin ventriküllere ait kısmının tamamına yayılması için gerekli olan süreye hemen hemen eşittir. Böylece, kalp uyarısının ilk demet dallarından başlayıp ventrikül kasının son liflerine kadar yayılması normal bir kalpte yaklaşık 0,06 saniye sürer.

KALPTEKİ UYARININ KALBE YAYILMASININ ÖZETİ

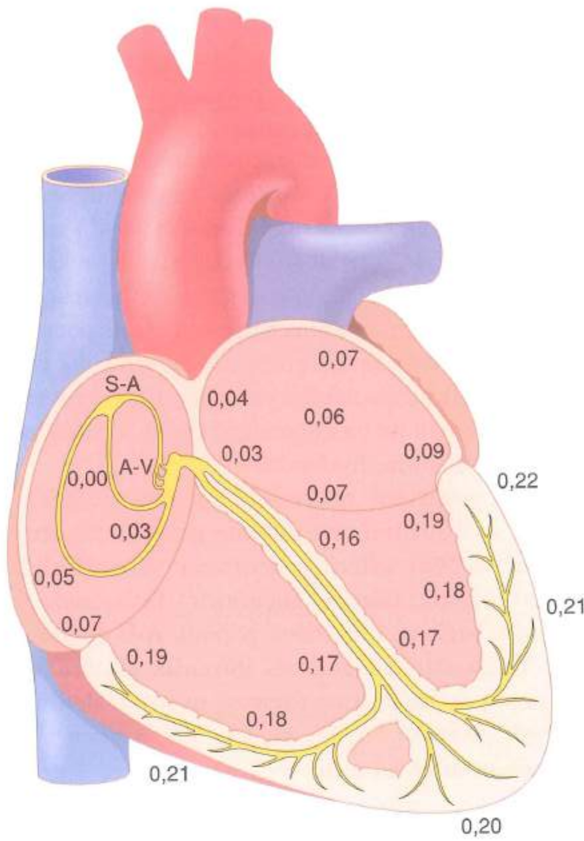
Kalpteki uyarının insan kalbinin tamamına yayılması **Şekil 10-4**'te özetlenmiştir. Şekildeki rakamlar, kalpte uyarının sinüs düğümünde doğuşundan kalbin değişik kısımlarına ulaşmasına dek geçen zaman aralıklarını bir saniyenin bölümleri ile ifade eder. Uyarının atriyumlar boyunca orta hızda yayıldığına, fakat ventrikülün septumundaki A-V demete ulaşmadan önce A-V düğüm bölgesinde 0,1 saniyeden daha fazla geciktirildiğine dikkat ediniz. Uyarı, demete girdikten sonra Purkinje liflerinde hızla ilerleyerek ventriküllerin endokardiyumun yüzeyinin tamamına, bundan sonra da ventrikül kasında biraz daha yavaş ilerleyerek epikardiyumun yüzeyine yayılır.

Öğrencinin, kalbin uyarısının kalpte izlediği yolu ve uyarının kalbin değişik kısımlarına ulaşması için gereken süreleri ayrıntılı olarak öğrenmesi önemlidir. Bu sürecin eksiksiz ve sayısal olarak bilinmesi Bölüm 11-13'de tartışılan elektrokardiyografinin anlaşılması için gereklidir.

KALPTE UYARILMANIN VE İLETİNİN KONTROLÜ

KALBİN NORMAL UYARI ODAĞI SİNÜS DÜĞÜMÜDÜR

Kalp uyarısının doğması ve kalbe yayılması ile ilgili tartışmanın buraya kadar olan kısmında uyarının normalde sinüs düğümünden doğduğu dikkate alınmıştır. Bazı olağandışı koşullarda durum böyle değildir. Kalbin diğer bölümleri de sinüs düğümü liflerine benzer şekilde iç kaynaklı (intrensek) ritmik uyarılar sergileyebilirler. Bu



Şekil 10-4. Kalbin uyarısının kalbe yayılması, uyarının sinoatriyal düğümde doğduktan sonra kalbin çeşitli bölümlerinde ortaya çıkma zamanı (saniyenin bölümleri ile ifade edilmiştir) ile gösterilmiştir. A-V, atriyoventriküler, S-A, sinoatriyal.

durum, özellikle A-V düğümü lifleri ve Purkinje lifleri için geçerlidir.

Bir dış odak tarafından uyarılmadıkları zaman, A-V düğümünün lifleri kendi iç kaynaklı ritimleri ile dakikada 40-60 kez, Purkinje lifleri ise dakikada 15-40 kez ateşleme yaparlar. Bu hızlar, sinüs düğümünün normal hızı olan dakikada 70-80 kereden farklıdır.

O halde neden kalbin ritmini A-V düğümü veya Purkinje lifleri değil de sinüs düğümü denetler? Bunun yanıtı şu gerçekte yatar; sinüs düğümünün ateşleme hızı, A-V düğümü veya Purkinje liflerinin iç-kaynaklı doğal ateşleme hızlarına kıyasla oldukça yüksektir. Sinüs düğümünün her ateşleyişinde, oluşan uyarılar hem A-V düğümüne hem de Purkinje liflerine ulaşarak bunların uyarılabilir zarlarını ateşlerler. Ancak A-V düğümü ya da Purkinje lifleri kendiliğinden-uyarılma eşiklerine ulaşamadan önce sinüs düğümünü tekrar uyarı gönderir. Dolayısıyla, sinüs düğümünden gelen yeni uyarı, hem A-V düğümünü hem de Purkinje liflerini buralarda kendiliğinden-uyarılma gerçekleşemeden önce yeniden ateşler.

Böylece, kalbin atımlarını sinüs düğümü denetler, çünkü ritmik ateşleme hızı kalbin tüm diğer bölümlerindekinden büyüktür. Dolayısıyla, sinüs düğümü normal kalbin hemen her zaman uyarı odağıdır.

Anormal Uyarı Odakları—"Ektopik" Uyarı Odakları. Bazen kalbin farklı bir bölümü sinüs düğümündekinden daha yüksek bir ateşleme hızı kazanır. Örneğin, bu durum bazen A-V düğümü veya Purkinje lifleri anormal şekilde çalıştıkları zaman meydana gelir. Bu iki halde, kalbin uyarı odağı sinüs düğümünden A-V düğümüne veya uyarılmış Purkinje liflerine kayar. Çok daha nadir durumlarda atriyum veya ventrikül kaslarının bir noktası aşırı derecede uyarılabilirlik kazanır ve uyarı odağı haline gelir.

Sinüs düğümü dışındaki uyarı odağına *"ektopik" uyarı odağı* adı verilir. Ektopik bir uyarı odağı, kalbin çeşitli bölümlerinin olağandışı bir sıralamayla kasılmalarına neden olarak kalp pompasını çok zayıflatabilir.

Sinüs düğümünden doğan uyarıların kalbin diğer bölümlerine iletilmesinin kesintiye uğraması da, uyarı odağının yer değiştirmesinin başka bir nedenidir. Yeni uyarı odağı çoğunlukla A-V düğümünde veya A-V demetin ventriküllere doğru ilerleyen geçiş bölümünde ortaya çıkar.

A-V blok meydana geldiği zaman, yani kalp uyarısı A-V düğümü ve demeti sistemi aracılığı ile atriyumlardan ventriküllere geçemediği zaman, atriyumlar sinüs düğümü ritminin normal hızı ile atmaya devam ederler; diğer yandan çoğunlukla ventriküllerin Purkinje sisteminde beliren yeni bir uyarı odağı ventrikül kasını dakikada 15 ile 40 atım arasındaki yeni bir hızda uyarmaya başlar. Purkinje sistemi, ani bir A-V demeti bloğundan sonra 5-20 saniye geçmeden, kendi iç-kaynaklı ritmik uyarılarını oluşturmaya başlamaz. Çünkü Purkinje lifleri bloktan önce, hızlı sinüs uyarılarının etkisi altında "baskılanmış" bir haldedir. Bu 5-20 saniye süresince ventriküller kan pompalayamaz ve ilk 4-5 saniyeden sonra beyin kan akımının yetersizliğine bağlı olarak kişi bayılır. Kalp atımının bu şekilde gecikmeli olarak yeniden başlamasına *Stokes-Adams sendromu* adı verilir. Gecikme döneminin çok uzun olması ölümle sonuçlanabilir.

VENTRİKÜL KASININ EŞZAMANLI KASILMASINDA PURKİNJE SİSTEMİNİN GÖREVİ

Purkinje sistemindeki hızlı iletim, normalde kalp uyarısını dar bir zaman aralığı içerisinde ventriküllerin hemen hemen bütün kısımlarına ulaştırır; ilk ventrikül kası lifini son ventrikül kası lifinden yalnız 0,03-0,06 saniye önce uyarır. Bu zamanlama her iki ventriküldeki ventrikül kaslarının tüm bölümlerinin hemen hemen aynı anda

kasılmaya başlamalarını ve yaklaşık 0,3 saniye boyunca kasılı kalmalarını sağlar.

Ventrikül boşluklarının etkin pompalama yapabilmeleri için bu şekilde eşzamanlı kasılmaları gerekir. Kalp uyarısı ventrikül kası boyunca yavaş ilerleseydi, ventrikül kütlesinin çoğu bölümleri geri kalanından önce kasılır ve bu durumda tüm pompanın etkinliği önemli ölçüde azalırdı. Gerçekten de bazı kalp yetmezliği türlerinde (bunların birkaçı Bölüm 12 ve 13'de tartışılmıştır) ileti yavaşlar ve ventriküllerin pompa olarak etkinliği %20-30'a kadar azalır.

SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİNİRLER KALP RİTMİNİ VE UYARI İLETİMİNİ KALBİN SİNİRLERİ ARACILIĞIYLA KONTROL EDER

Bölüm 9'da, **Şekil 9-13**'de görüldüğü gibi, kalp hem sempatik hem de parasempatik sinirler tarafından kontrol edilir. Parasempatik sinirler (vaguslar) başlıca S-A ve A-V düğümlerde, daha az oranda her iki atriyumun kasında, çok daha az oranda da doğrudan ventrikül kasında dağılım gösterirler. Tersine sempatik sinirler, kalbin bütün bölümlerinde ve özellikle ventrikül kasında yoğun bir dağılım gösterirler.

Parasempatik (Vagus) Uyarısı Kalbin Ritmini ve İletimini Yavaşlatır. Kalbi besleyen parasempatik sinirlerin (vaguslar) uyarılması vagusun uçlarından *asetilkolinin* serbestlenmesine neden olur. Bu nörotransmiterin kalp üzerinde iki temel etkisi vardır. Birincisi, sinüs düğümünün ritminin hızını azaltır. İkincisi, atriyum kası ile A-V düğümü arasında yer alan A-V bağlantı liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak kalp uyarısının ventriküllere geçişini yavaşlatır.

Zayıf veya orta kuvvetteki vagus uyarıları kalbin pompalama hızını çoğu zaman normalin yarısına kadar yavaşlatır. Şiddetli vagus uyarıları ise sinüs düğümünün ritmik uyarılarını tamamen durdurabilir veya kalp uyarısının A-V düğümü aracılığı ile atriyumlardan ventriküllere geçişini tamamen kesebilir. Her iki durumda da ritmik uyarıcı sinyaller artık ventriküllere ulaşamaz. Ventriküllerin atımları 5-20 saniye için durabilir fakat daha sonra Purkinje liflerinin küçük bir alanı, genellikle de A-V demetinin ventrikül septumundaki bölümü, kendi ritmini geliştirir ve ventriküllerin dakikada 15-40 atımlık bir hız ile kasılmalarına neden olur. Bu olaya *ventrikül kaçışı* adı verilir.

Vagusun Etkilerinin Mekanizması. Vagus sinirinin uçlarından salınan asetilkolin, lif zarının potasyum iyon geçirgenliğini önemli ölçüde artırır. Bu da potasyumun hızla ileti liflerinden dışarıya doğru sızmasına yol açar. Bu durum liflerin içindeki negatifliği artırır. *Hiperpolarizasyon* adı verilen bu etki, Bölüm 5'de açıklandığı gibi uyarılabilir dokuyu daha zor uyarılır hale getirir.

Sinüs düğümündeki hiperpolarizasyon durumu, sinüs düğüm liflerinin "dinlenim" zar potansiyelini her zamankinden belirgin ölçüde daha negatif olan bir düzeye, –55 ila –60 milivoltluk normal düzeyden –65 ila –75 milivolta getirir. Dolayısıyla, içeri doğru akan sodyum ve kalsiyum sızıntısının neden olduğu sinüs düğümü zar potansiyelinde başlangıçtaki artışın, uyarılma için gereken eşik potansiyele ulaşması daha uzun zaman gerektirir. Bu gereklilik düğüm liflerinin ritmik hızını oldukça yavaşlatır. Eğer vagus uyarısı yeterince kuvvetli ise bu düğümdeki ritmik kendiliğinden-uyarılmayı tamamen durdurabilir.

Vagus uyarısının neden olduğu hiperpolarizasyon durumu, A-V düğümünde, düğüme giren küçük atriyum liflerinin düğüm liflerini uyarmaya yetecek elektrik hareketi oluşturmalarını güçleştirir. Dolayısıyla kalp uyarısının bağlantı liflerinden geçerek A-V düğümü liflerine iletilmesi için gereken güvenlik faktörü azalır. Orta derecede bir azalma yalnızca uyarının iletilmesini geciktirir. Ancak büyük ölçüde bir azalma, iletiyi tamamen ortadan kaldırır.

Sempatik Uyarı Kalbin Ritmini ve İletimini Hızlandırır. Sempatik uyarıların kalp üzerindeki etkileri, esasen vagus uyarılarının neden olduğu etkilerin tersidir, şöyle ki: Birincisi, sinüs düğümünün ateşleme hızını artırırlar. İkincisi, kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilirlik düzeyini artırırlar. Üçüncüsü, Bölüm 9'da tartışıldığı gibi tüm kalp kası sisteminin, hem atriyum hem de ventrikül kasının, kasılma kuvvetini büyük ölçüde artırırlar.

Kısacası, sempatik uyarılar kalbin bütün aktivitelerini artırırlar. Maksimum düzeydeki uyarılar, kalbin atım frekansını yaklaşık üç katına, kasılma kuvvetini ise yaklaşık iki katına çıkarabilirler.

Sempatik Etkinin Mekanizması. Sempatik sinirlerin uyarılması, sempatik sinir uçlarından *norepinefrin* salgılanmasına neden olur. Norepinefrin de kalp hızındaki etkilerine aracılık eden *beta-1 adrenerjik reseptörleri* uyarır. Beta-1 adrenerjik uyarılmanın kalp kası lifleri üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir, fakat lif zarının sodyuma ve kalsiyuma geçirgenliğini artırdığına inanılmaktadır. Sinüs düğümünde sodyum-kalsiyum geçirgenliğinin artması, daha pozitif bir dinlenim potansiyeline neden olur ve zar potansiyelinin diyastol sırasında yukarıya, kendiliğinden-uyarılma için gerekli olan eşik değere doğru kayma hızını da artırır. Böylece, kendiliğinden-uyarılmanın başlaması hızlanarak kalp hızı artar.

A-V düğümünde ve A-V demetlerinde sodyum-kalsiyum geçirgenliğinin artması, aksiyon potansiyelinin ileti

lifi demetlerinin bir sonraki bölümünü uyarmasını kolaylaştırarak, atriyumlardan ventriküllere geçiş süresini kısaltır.

Sempatik uyarıların etkisi altındaki kalp kasının kasılma kuvvetinde meydana gelen artıştan kısmen de olsa kalsiyum iyonuna geçirgenliğin artması sorumludur. Çünkü miyofibrillerin kasılma sürecinin uyarılmasında kalsiyum iyonlarının önemli bir görevi vardır.

Kaynaklar

Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF: The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. J Cardiovasc Transl Res 6:187, 2013.

Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease. Ann N Y Acad Sci 1123:213, 2008.

DiFrancesco D: The role of the funny current in pacemaker activity. Circ Res 106:434, 2010.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.

Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R: Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H1773, 2012.

Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 109:296, 2004.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

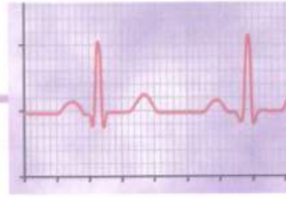
Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG: Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. Physiology (Bethesda) 28:74, 2013.

Munshi NV: Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. Circ Res 110:1525, 2012.

Roubille F, Tardif JC: New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. Circulation 127:1986, 2013.

Smaill BH, Zhao J, Trew ML: Three-dimensional impulse propagation in myocardium: arrhythmogenic mechanisms at the tissue level. Circ Res 112:834, 2013.

Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.



BÖLÜM 11

ÜNİTE III

Normal Elektrokardiyogram

Kalbin uyarısının kalpte ilerlemesi esnasında elektriksel akım kalbi çevreleyen komşu dokulara da yayılır. Bu akımın küçük bir kısmı kalbin yüzeyine kadar ulaşır. Kalbin karşılıklı taraflarında deri üzerine elektrotlar yerleştirilirse, akım tarafından oluşturulan elektriksel potansiyeller kaydedilebilir. Bu kayıt *elektrokardiyogram* (EKG) olarak bilinir. Kalbin iki atımını kapsayan normal bir elektrokardiyogram **Şekil 11-1**'de gösterilmiştir.

NORMAL ELEKTROKARDİYOGRAMIN ÖZELLİKLERİ

Normal EKG (bkz. **Şekil 11-1**), P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşur. QRS kompleksi, her zaman değilse de çoğunlukla üç ayrı dalgadan oluşur: Bunlar, Q dalgası, R dalgası ve S dalgasıdır.

P dalgası, atriyumların kasılmaya başlamadan önce depolarize olmaları esnasında oluşan elektriksel potansiyeller tarafından oluşturulur. *QRS kompleksi*, ventriküllerin kasılmasının öncesinde, yani depolarizasyon dalgasının ventriküller boyunca yayılması sırasında oluşan potansiyeller tarafından meydana getirilir. Bu sebeple, hem P dalgası hem de QRS kompleksinin bileşenleri *depolarizasyon dalgalarıdır.*

T dalgası, ventriküllerin depolarizasyon durumunun sona ermesi ile oluşan potansiyeller tarafından oluşturulur. Bu olay, ventrikül kasında normal olarak depolarizasyondan 0,25-0,35 saniye sonra meydana gelir. T dalgası *repolarizasyon dalgası* olarak bilinir.

Böylece, EKG hem depolarizasyon hem de repolarizasyon dalgalarından ibarettir. Depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının ilkeleri Bölüm 5'te tartışılmıştır. Elektrokardiyografideki öneminden dolayı, depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki farklılıkların daha geniş olarak açıklanmaları gerekir.

DEPOLARİZASYON VE REPOLARİZASYON DALGALARI

Şekil 11-2, depolarizasyon ve repolarizasyonun dört evresinde tek bir kalp kası lifini göstermektedir. Depolarizasyon kırmızı ile belirtilmiştir. Depolarizasyon esnasında, lif içindeki normal negatif potansiyel tersine dönerek iç taraf hafifçe pozitif ve dışarısı negatif olur.

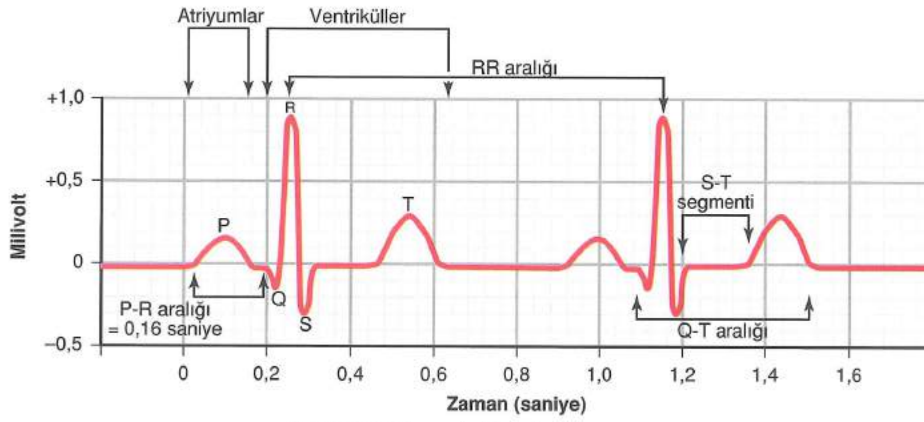
Şekil 11-2*A*'da, içeride kırmızı pozitif yükler ve dışarıda kırmızı negatif yükler ile gösterilen depolarizasyon soldan sağa doğru ilerlemektedir. Lifin ilk yarısı depolarize olmuş durumdayken, kalan yarısı polarize durumdadır. Bundan dolayı, lif dışındaki sol elektrot negatif, sağ elektrot ise pozitif alandadır. Bu durum, voltmetrenin pozitif kayıt yapmasına sebep olur. Kas lifinin sağında, yüksek hızda kayıt yapan bir voltmetre ile iki elektrot arasında kaydedilen potansiyeldeki değişikliklerin bir kaydı görülmektedir. Depolarizasyon, **Şekil 11-2*A***'da yarı yola ulaştığında, kaydın en yüksek pozitif değere kadar yükselmiş olduğuna dikkat ediniz.

Şekil 11-2*B*'de, depolarizasyon tüm kas lifi boyunca yayılmış bulunmakta ve her iki elektrodun şimdi eşit negatifliğin olduğu alanlarda bulunması sebebiyle, sağdaki kayıt başlangıç çizgisine geri dönmüş bulunmaktadır. Tamamlanmış olan dalga, depolarizasyonun kas lifi zarı boyunca yayılmasından dolayı meydana geldiğinden, bir depolarizasyon dalgasıdır.

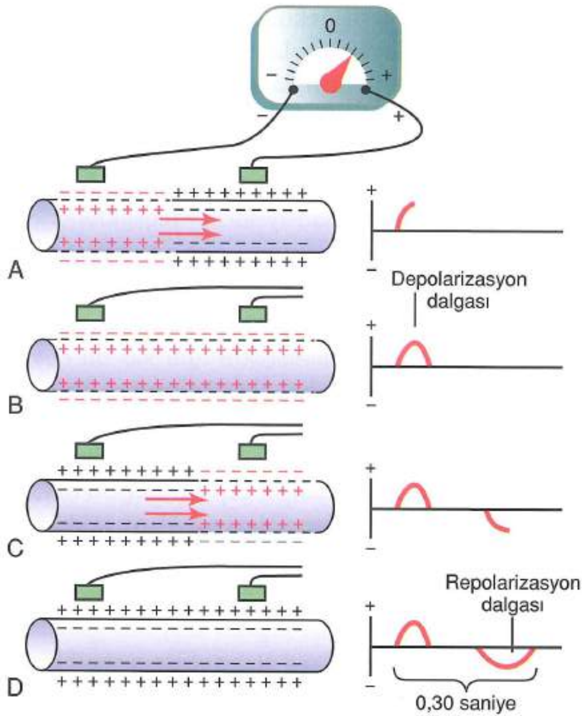
Şekil 11-2*C*, aynı kas lifinin dış tarafının tekrar pozitif olduğu yarıya kadar repolarizasyonu gösterir. Bu anda, sol elektrot pozitif, sağ elektrot ise negatif bir alan içindedir. Bu durum, **Şekil 11-2*A***'daki kutuplaşmaya zıttır. Bunun sonucu olarak, sağda gösterildiği gibi kayıt negatiftir.

Şekil 11-2*D*'de, kas lifi tümüyle repolarize olmuş durumdadır. Bu durumda, her iki elektrot pozitif alandadır ve aralarında potansiyel fark kaydedilmez. Böylece, sağdaki kayıtta potansiyel bir kez daha sıfır düzeyine geri döner. Tamamlanmış olan bu negatif dalga, repolarizasyonun kas lifi zarı boyunca yayılması sonucu oluştuğundan bir repolarizasyon dalgasıdır.

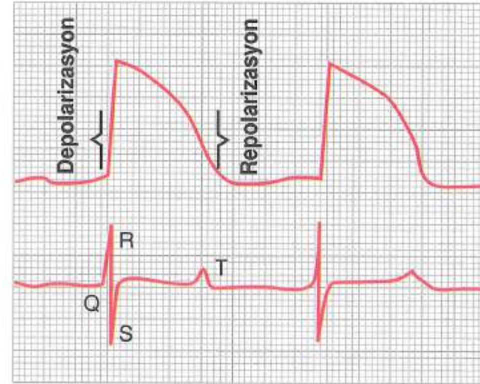
Ventrikül Kasının Tek Evreli Aksiyon Potansiyelinin Standart Elektrokardiyogramdaki QRS ve T Dalgaları ile İlişkisi. Ventrikül kasının Bölüm 10'da tartışılan tek evreli (monofazik) aksiyon potansiyeli, normal olarak 0,25-0,35 saniye sürer. **Şekil 11-3**'ün üst kısmı, sadece bir ventrikül kas lifinin içine yerleştirilen bir mikroelektrottan kaydedilen tek evreli bir aksiyon potansiyelini göstermektedir. Bu aksiyon potansiyelinin yukarı



Şekil 11-1. Normal elektrokardiyogram.



Şekil 11-2. Bir kalp kasından depolarizasyon dalgasının (**A** ve **B**) ve repolarizasyon dalgasının (**C** ve **D**) kaydedilmesi.



Şekil 11-3. Üstte, normal kalp işlevi sırasında bir ventrikül kası lifinden kaydedilmiş tek evreli (monofazik) aksiyon potansiyeli, hızlı depolarizasyonu ve bunu izleyen plato evresi sırasındaki yavaş, sona doğru hızlı gelişen repolarizasyonu göstermektedir. **Altta** eşzamanlı kaydedilen elektrokardiyogram.

çıkan kısmı depolarizasyon ve potansiyelin tekrar sıfır çizgisine dönüşü repolarizasyon sonucu oluşur.

Şekil 13'ün alt kısmı aynı ventrikülden eşzamanlı olarak alınan bir elektrokardiyogram kaydını gösterir. QRS kompleksinin tek evreli aksiyon potansiyelinin başlangıcında ve T dalgasının sonda göründüğüne dikkat ediniz. *Ventrikül kası tümüyle polarize veya depolarize olduğu zaman elektrokardiyogramda hiç bir potansiyel kaydedilmediğine özellikle dikkat ediniz.* Sadece, kas kısmen polarize ve kısmen depolarize olduğunda, ventriküllerin bir bölgesinden diğer bir bölgesine ve dolayısıyla vücut yüzeyine akım meydana gelerek elektrokardiyogramı oluşturur.

ATRİYUMUN VE VENTRİKÜLÜN KASILMASININ ELEKTROKARDİYOGRAM DALGALARI İLE İLİŞKİSİ

Kas kasılmaya başlamadan önce, depolarizasyonun kasılmanın kimyasal olaylarını başlatmak üzere kas boyunca yayılması gerekir. Tekrar **Şekil 11-1**'e bakınız; P dalgası, atriyum kasılmasının başlangıcında ve QRS kompleksi ventrikül kasılmasının başlangıcında meydana gelir. Ventriküller, repolarizasyonun oluşmasından sonra, yani T dalgasının sonuna kadar kasılı kalırlar.

Atriyumlar, P dalgasının bitiminden yaklaşık 0,15-0,20 saniye sonra repolarize olurlar. Bu, ayrıca elektrokardiyogramda yaklaşık olarak QRS kompleksinin kaydedildiği zamandır. Bu nedenle, *atriyumun T dalgası* olarak bilinen atriyumun repolarizasyon dalgası genellikle çok daha büyük olan QRS kompleksi tarafından gizlenir. Bundan dolayı, elektrokardiyogramda atriyuma ait T dalgası nadiren gözlenir.

Ventrikülün repolarizasyon dalgası, normal elektrokardiyogramda T dalgasıdır. Normal olarak, ventrikül kası bazı liflerde depolarizasyon dalgasının (QRS kompleksi) başlamasından 0,20 saniye sonra repolarize olmaya başlar.

Fakat liflerin büyük bölümünde ise repolarizasyonun başlaması 0,35 saniye kadar uzun sürebilir. Böylece, ventrikül repolarizasyonu yaklaşık 0,15 saniye gibi uzun bir süreye yayılır. Bu nedenle, normal elektrokardiyogramda T dalgası uzamış bir dalgadır; fakat T dalgasının voltajı QRS kompleksinin voltajından önemli derecede daha düşüktür. Bunun da sebebi, kısmen T dalgasının uzun sürmesidir.

ELEKTROKARDİYOGRAMIN VOLTAJ VE ZAMAN AYARI

Elektrokardiyogramın tüm kayıtları, üzerinde uygun kalibrasyon çizgileri bulunan kayıt kağıdı ile gerçekleştirilir. Bu kalibrasyon çizgileri ya kalemli kayıt cihazı kullanıldığında olduğu gibi kağıt üzerinde önceden mevcut olabilir ya da görüntülü elektrokardiyogramlardaki gibi elektrokardiyogram ile aynı anda kaydedilir.

Şekil 11-1'de görüldüğü gibi, standart elektrokardiyogramda yatay kalibrasyon çizgileri yukarıya ve aşağıya doğru 10 küçük kare 1 milivolta karşılık gelecek şekilde düzenlenmiştir. Yukarı yöndeki voltajlar pozitif, aşağı yöndekiler ise negatiftir.

Elektrokardiyogramdaki yatay çizgiler zaman kalibrasyon çizgileridir. Tipik bir elektrokardiyogram saniyede 25 mm kağıt hızında çalıştırılmakla birlikte daha hızlı kullanılması da mümkündür. Yatay doğrultudaki her 25 mm'lik bölüm 1 saniyedir ve koyu dikey çizgiler ile genellikle beş kısma ayrılır; bu koyu çizgiler arasındaki aralıklar 0,20 saniyeyi temsil eder. Bunlar da ince çizgiler ile daha küçük beş aralığa bölünürler ve her biri 0,04 saniyeye karşılık gelir.

Elektrokardiyogramda Normal Voltajlar. Normal elektrokardiyogramdaki dalgaların kaydedilmiş olan voltajları, elektrotların vücut yüzeyine yerleştiriliş biçimine ve elektrotların kalbe ne kadar yakın olduklarına bağlıdır. Bir elektrot doğrudan ventriküllerin üzerine ve ikinci bir elektrot vücudun kalpten uzak olan bir bölgesine yerleştirildiği zaman, QRS komplesinin voltajı 3-4 milivolt kadar büyüklükte olabilir. Doğrudan kalp kası zarından kaydedilen 110 milivoltluk tek evreli aksiyon potansiyeli ile karşılaştırıldığında, bu voltaj bile küçüktür. Elektrokardiyogramlar, iki koldan veya bir kol ve bir bacaktan kaydedildiğinde, QRS kompleksinin voltajı R dalgasının tepesinden S dalgasının alt ucuna kadar genellikle 1,0-1,5 milivolttur; P dalgasının voltajı 0,1-0,3 milivolt; T dalgasınınki ise 0,2-0,3 milivolt arasındadır.

P-Q or P-R Aralığı. P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasında geçen zaman, atriyumlarda elektriksel uyarının başlangıcı ile ventriküllerde uyarının başlaması arasındaki aralıktır. Bu döneme *P-Q aralığı adı* verilir. Normal P-Q aralığı, yaklaşık 0,16 saniye kadardır. (Q dalgası çoğunlukla bulunmadığından dolayı, bu aralığa sıklıkla *P-R aralığı* denir.)

Q-T Aralığı. Ventrikülün kasılması, yaklaşık olarak Q dalgasının başlangıcından (Q dalgası yoksa R dalgasının başlangıcından) T dalgasının sonuna kadar sürer. Bu aralığa *Q-T aralığı* denir ve genellikle 0,35 saniye kadar sürer.

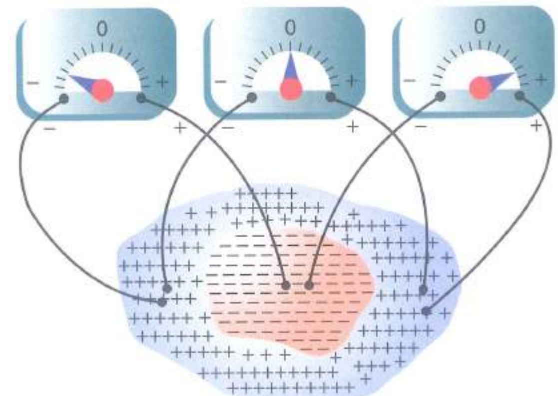
Elektrokardiyogram ile Kalp Hızının Belirlenmesi. Kalp atımının hızı kolayca elektrokardiyogram ile belirlenebilir; çünkü kalp hızı iki ardışık kalp atımı arasındaki zaman aralığının tersidir. İki atım arasında zaman kalibrasyon çizgileri ile belirlenen aralık 1 saniye ise, kalp hızı dakikada 60 olur. Erişkinlerde, iki ardışık QRS kompleksi arasındaki aralık normal olarak yaklaşık 0,83 saniyedir. Bu durumda, dakikadaki kalp hızı 60/0,83 ve dolayısıyla dakikada 72 olur.

KALP DÖNGÜSÜ ESNASINDA KALBİN ÇEVRESİNDEKİ İYON AKIMI

KISMEN DEPOLARİZE OLMUŞ SİNSİTYAL KALP KASI KÜTLESİNDEN ELEKTRİKSEL POTANSİYELLERİN KAYDI

Şekil 11-4, tam merkezindeki bir noktadan uyarılmış olan sinsityal kalp kası kütlesini göstermektedir. Uyarılmadan önce, kas hücrelerinin tüm dış kısımları pozitif ve iç kısımları negatiftir. Bölüm 5'te zar potansiyelleri tartışılırken belirtilen sebeplerden dolayı, kalp sinsityumunun bir alanı depolarize olur olmaz, negatif yükler depolarize olmuş olan kas liflerinin dışına sızarak burada yüzey kısmını elektriksel olarak negatif yaparlar. Bu durum, **Şekil 11-4**'te negatif işaretlerle gösterilmiştir. Kalbin halen polarize durumdaki diğer yüzeyi pozitif işaretle belirtilmiştir. Bundan dolayı, negatif ucu depolarizasyon alanına ve pozitif ucu hala polarize olan alana bağlı olan bir voltmetre şeklin sağında gösterildiği gibi pozitif bir kayıt yapar.

Şekil 11-4'te, ayrıca, diğer iki elektrot yerleşim tekniği ve voltmetrede ölçümü gösterilmiştir. Okuyucunun



Şekil 11-4. Merkezinde depolarize olan bir kalp kası kütlesinin yüzeyinde anlık potansiyeller gelişir.

bunları dikkatlice incelemesi ve voltmetrede ölçülen değerlerin sebeplerini açıklayabilmesi çok önemlidir. Kalpte depolarizasyon tüm yönlerde yayıldığı için, şekilde gösterilen potansiyel farkları sadece birkaç milisaniye sürer. Gerçek voltaj ölçümleri ancak yüksek hızda kayıt yapan cihazlar kullanılarak gerçekleştirilebilir.

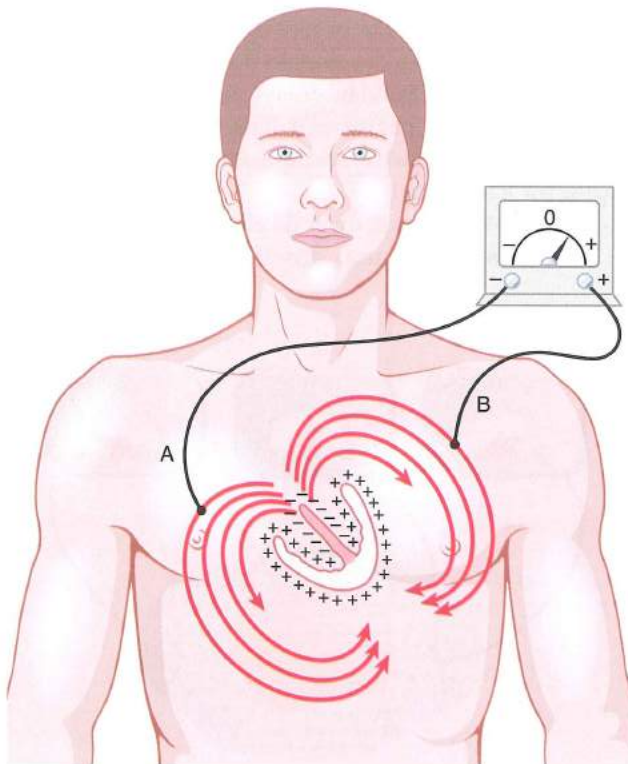
GÖĞÜSTE KALP ETRAFINDAKİ ELEKTRİK AKIMLARI

Şekil 11-5 ventrikül kasının göğüs içindeki yerleşimini göstermektedir. Akciğerler, çoğunlukla hava ile dolu olmalarına rağmen, şaşırtıcı bir şekilde elektrik akımını iletirler. Kalbi çevreleyen diğer dokulardaki sıvılar ise elektriği çok daha kolay naklederler. Dolayısıyla, kalp iletken bir ortam içinde asılı vaziyette bulunur. Ventriküllerin bir kısmı depolarize durumda ve bu sebeple de kalan kısma göre negatif olduklarında, elektrik şekilde görüldüğü gibi büyük dairesel yollar çizerek, depolarize alandan polarize alana doğru akar.

Bölüm 10'da Purkinje sistemi ile ilgili tartışmalardan hatırlanacağı gibi, kalp uyarısı ventriküllere ilk olarak septumda ulaşır ve kısa bir süre sonra **Şekil 11-5**'te kırmızı alanlar ve negatif işaretler ile gösterildiği şekilde ventriküllerin kalan kısmının iç yüzeylerine yayılır. Bu süreç, ventriküllerin içinde elektronegatiflik, dış duvarlarında ise elektropozitiflik sağlar. Elektrik akımları, ventrikülleri çevreleyen sıvılarda şekildeki eğri oklar ile gösterildiği biçimde eliptik yollar boyunca hareket ederler. Tüm akım çizgileri (eliptik çizgiler) cebirsel olarak toplanırsa, ortalama akım yönünün, *kalbin tabanının negatif ve apeksinin pozitif olacak şekilde oluştuğu görülür.*

Depolarizasyon olayının geri kalan kısmının çoğunda, depolarizasyon ventrikülün kas kütlesi içinde endokardiyumun yüzeyi dışa doğru yayılırken, akım da aynı yönde harekete devam eder. Daha sonra, depolarizasyon ventriküller boyunca ilerlemesini tamamlamadan hemen önce, akım hareketinin ortalama yönü 0,01 saniye süreyle tersine dönerek ventriküllerin apeksinden tabana doğru kayar. Bunun sebebi, kalbin depolarize olan en son kısmının ventriküllerin kalbin tabanına yakın olan dış duvarları olmasıdır.

Böylece, normal kalp *ventriküllerinde akım hareketi, depolarizasyonun hemen hemen tüm döngüsü boyunca en son kısmı hariç kalbin tabanından apeksine doğrudur.* Bir voltmetre, **Şekil 11-5**'de gösterildiği gibi vücut yüzeyindeki elektrotlara bağlanırsa, tabana daha yakın olan elektrot negatif, apekse daha yakın olan elektrot ise pozitif olacaktır. Böylece, voltmetre EKG'de pozitif kayıt gösterecektir.



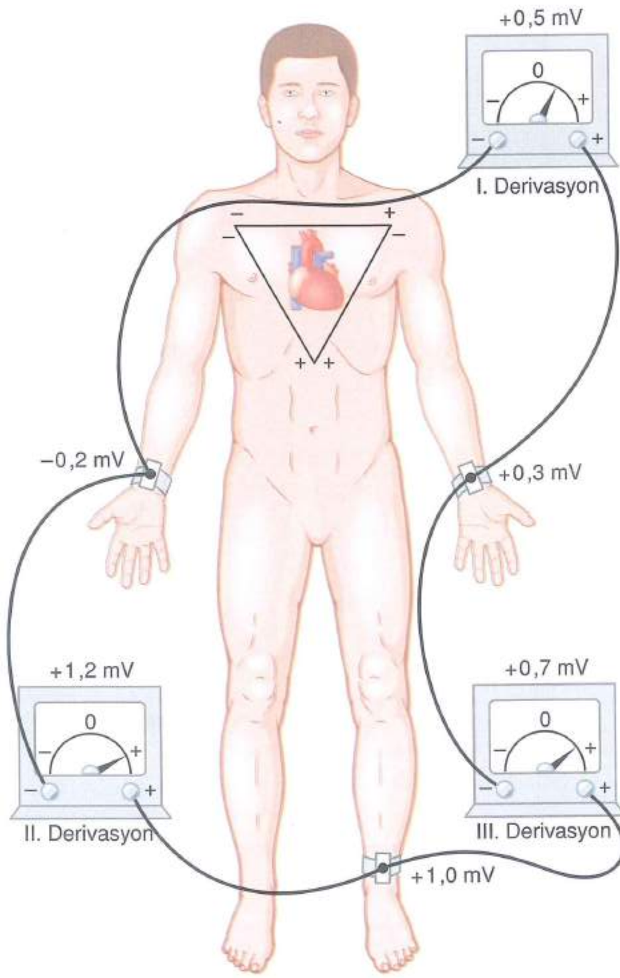
Şekil 11-5. Göğüste kısmen depolarize olmuş ventriküllerin etrafında akımın hareketi.

ELEKTROKARDİYOGRAFTAKİ DERİVASYONLAR

ÜÇ BİPOLAR EKSTREMİTE DERİVASYONLARI

Şekil 11-6'da, *standart bipolar ekstremite derivasyonları* olarak adlandırılan elektrokardiyogramları kaydetmek için hastanın ekstremiteleri ile elektrokardiyograf arasındaki elektriksel bağlantılar görülmektedir. "Bipolar" terimi, elektrokardiyogramın bu örnekte ekstremitelerde olduğu gibi, kalbin farklı taraflarına yerleştirilen iki elektrottan kaydedildiğini belirtmek üzere kullanılır. Böylece, bir "derivasyon" vücuda bağlanan tek bir tel değildir; iki tel ve bunların elektrotlarının birleşimi ile vücut ve elektrokardiyograf arasında tam bir devre oluşturulmasıdır. Gerçek bir elektrokardiyograf yüksek hızda kayıt yapan bilgisayar tabanlı ve elektronik göstergeye sahip bir sistem olmakla beraber, şekilde her örnekteki elektrokardiyograf bir voltmetre ile gösterilmiştir.

I. Derivasyon. Birinci ekstremite derivasyonu kaydedilirken, elektrokardiyografın negatif ucu sağ kola ve pozitif ucu sol kola bağlanır. Dolayısıyla, sağ kolun göğüs kafesine bağlandığı nokta, sol kolun bağlandığı noktaya göre elektronegatif olduğu zaman, elektrokardiyografi pozitif kayıt, yani EKG'deki sıfır voltaj çizgisinin üzerinde kayıt yapar. Bunun tersi durum söz konusu olduğunda, elektrokardiyograf çizginin altında kayıt yapar.



Şekil 11-6. Standart elekrokardiyografi derivasyonlarını kaydetmek için elektrotların kurallara uygun olarak yerleştirilmesi. Einthoven üçgeni de göğüs üzerine çizilmiştir.

II. Derivasyon. İkinci ekstremite derivasyonu kaydedilirken, elektrokardiyografın negatif ucu sağ kola ve pozitif ucu sol bacağa bağlanır. Dolayısıyla, sağ kol sol bacağa göre negatif olduğunda, elektrokardiyograf pozitif kayıt yapar.

III. Derivasyon. Üçüncü ekstremite derivasyonu kaydedilirken, elektrokardiyografın negatif ucu sol kola ve pozitif ucu sol bacağa bağlanır. Bu durumda, sol kol sol bacağa göre negatif olduğunda, elektrokardiyograf pozitif kayıt yapar.

Einthoven Üçgeni. **Şekil 11-6**'da, kalbin alanının etrafında *Einthoven* üçgeni adı verilen üçgen çizilmiştir. Şekilde, iki kol ve bacak, kalbi çevreleyen bir üçgenin köşelerini oluştururlar. Üçgenin üst kısmındaki iki köşe iki kolun, alt köşe ise sol bacağın kalbin etrafındaki sıvılar ile elektriksel olarak bağlantılı oldukları noktaları temsil ederler.



Şekil 11-7. Üç standart elektrokardiyografi derivasyonundan kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.

Einthoven Kanunu. Einthoven kanununa göre; aynı anda üç ekstremite derivasyonuna ait EKG kaydedilirse, I. ve III. derivasyonlara ait potansiyellerin toplamı II. derivasyonun potansiyeline eşittir.

I. Derivasyon potansiyeli + III. derivasyon potansiyeli =
II. derivasyon potansiyeli

Diğer bir ifadeyle, üç bipolar ekstremite elektrokardiyografik derivasyonlarından herhangi ikisinin herhangi bir andaki elektriksel potansiyelleri bilinirse, üçüncünün elektriksel potansiyeli, ilk ikisinin basit matematiksel toplamı ile belirlenebilir. Bu toplama yapılırken, farklı derivasyonların pozitif ve negatif işaretleri dikkate alınmalıdır.

Örneğin, **Şekil 11-6**'da görüldüğü gibi, sağ kolun vücuttaki ortalama potansiyele göre -0,2 milivolt (negatif), sol kolun +0,3 milivolt (pozitif) ve sol bacağın +1,0 milivolt (pozitif) olduğunu varsayalım. Şekildeki voltmetreden, I. derivasyonun +0,5 milivoltluk pozitif bir kayıt yaptığı görülebilir. Çünkü, bu sağ koldaki - 0,2 milivolt ve sol koldaki +0,3 milivolt arasındaki farktır. Benzer şekilde, III. derivasyon +0,7 milivoltluk pozitif bir potansiyel ve II. derivasyon +1,2 milivoltluk pozitif bir potansiyel kaydeder. Bunun sebebi, ilgili ekstremite çiftleri arasındaki anlık potansiyel farklılıklardır.

Şimdi, I. ve III. derivasyonlardaki voltajların toplamının II. derivasyondaki voltaja eşit olduğuna dikkat ediniz; yani, 0,5 ve 0,7 toplandığında 1,2 olur. Bu kural, Einthoven kanunu olarak bilinir ve üç "standart" bipolar EKG'lerin kaydedildiği herhangi bir anda matematiksel olarak doğrudur.

Üç Standart Bipolar Ekstremite Derivasyonlarından Kaydedilen Normal Elektrokardiyogram. **Şekil 11-7**'de, I., II. ve III. derivasyonlara ait EKG kayıtları görülmektedir. Bu üç derivasyondaki elektrokardiyogramların birbirine benzerliği açıkça görülmektedir. Bunun

sebebi, hepsinin pozitif P ve pozitif T dalgalarına sahip olmaları ve QRS kompleksinin de her EKG'de pozitif olmasıdır.

Üç EKG'nin incelenmesinde, dikkatli ölçümler ve polaritelerin uygun gözlemi ile, herhangi bir anda I. ve III. derivasyonlardaki potansiyellerin toplamının II. derivasyondaki potansiyele eşit olduğu ve böylece, Einthoven kanunun geçerliliği gösterilebilir.

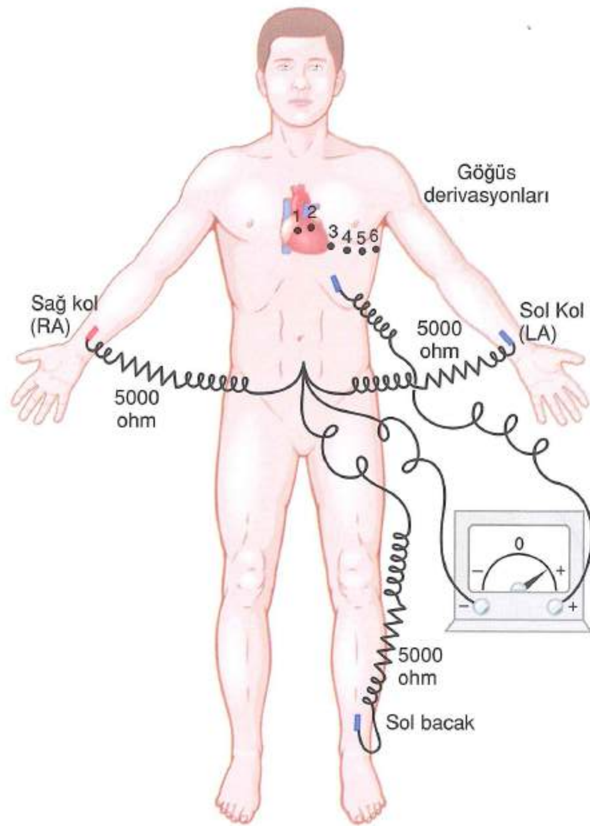
Bipolar ekstremite derivasyonlarının tümünden alınan kayıtlar birbirine benzer olduğundan, farklı kalp aritmilerinin teşhisi için hangi derivasyonun kaydedildiği fazla önemli değildir. Bunun sebebi, aritmilerin teşhisinin başlıca kalp döngüsünün farklı dalgaları arasındaki zaman ilişkilerine bağlı olmasıdır. Ancak, ventrikülün veya atriyumun kasında ya da Purkinje iletim sistemindeki hasar belirlenmek istenirse, kaydedilen derivasyon önem kazanır. Çünkü, kalp kası veya kalp uyarısının iletilmesine ilişkin anormallikler, bazı derivasyonlardaki EKG'lerin şeklini belirgin ölçüde değiştirirken, diğer derivasyonları etkilemeyebilir. Bu iki durumla ilgili olarak kalp miyopatilari ve kalp aritmilerinin elektrokardiyografik yorumları, Bölüm 12 ve 13'de ayrı ayrı tartışılmıştır.

GÖĞÜS DERİVASYONLARI (PREKORDİYAL DERİVASYONLAR)

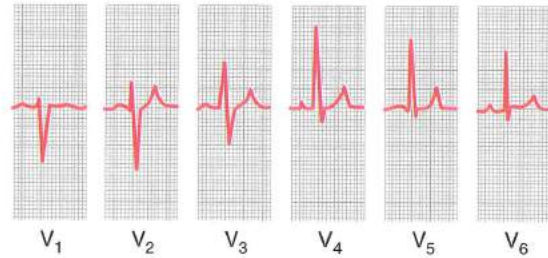
EKG'ler, çoğunlukla, elektrotlardan biri **Şekil 11-8**'de görüldüğü gibi, göğsün ön yüzünde ve kalbin doğrudan üzerinde yerleştirilerek kaydedilirler. Bu elektrot, elektrokardiyografın pozitif ucuna bağlıdır. *Farksız (indifferent) elektrot* adı verilen negatif elektrot, şekilde de gösterildiği gibi, aynı anda, eşit elektriksel dirençler aracılığıyla sağ kola, sol kola ve sol bacağa bağlanır. Altı standart göğüs derivasyonları, genellikle göğüs elektrodu şekilde gösterilen altı noktadan her birine sırasıyla yerleştirilerek, göğüs kafesinin ön duvarından kaydedilirler. Farklı kayıtlar V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 ve V_6 olarak bilinirler.

Şekil 11-9'da, sağlıklı bir kalpte, bu altı standart göğüs derivasyonlarından kaydedilen EKG'ler gösterilmektedir. Kalbin yüzeyleri, göğüs duvarına yakın olduklarından, her göğüs derivasyonu başlıca elektrodun hemen altındaki kalp kasının elektriksel potansiyelini kaydeder. Bundan dolayı, başta ön ventrikül duvarı olmak üzere ventriküllerdeki küçük anormallikler, göğüs derivasyonlarından kaydedilen EKG'lerde belirgin değişikliklere yol açabilirler.

V_1 ve V_2 derivasyonlarında, normal kalpten kaydedilen QRS kayıtları genellikle negatiftir. Bunun sebebi, **Şekil 11-8**'de görüldüğü gibi, bu derivasyonlardaki göğüs elektrodu kalbin tabanına apeksine göre daha yakındır ve kalbin tabanı ventrikül depolarizasyonunun büyük bölümü esnasında elektronegativite yönündedir. Aksine olarak, V_4, V_5 ve V_6 derivasyonlarındaki QRS kompleksleri genellikle pozitiftir. Çünkü, bu derivasyonlarda göğüs elektrodu, depolarizasyonun büyük bölümü esnasında elektropozitifliğin yönündeki kalbin apeksine daha yakındır.



Şekil 11-8. Göğüs derivasyonlarını kaydetmek için vücudun elektrokardiyografa bağlanması.

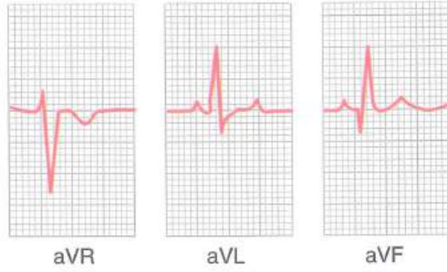


Şekil 11-9. Altı standart göğüs derivasyonundan kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.

BÜYÜTÜLMÜŞ ÜNİPOLAR EKSTREMİTE DERİVASYONLARI

Yaygın olarak kullanılan diğer bir derivasyon sistemi, *büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonudur.* Bu kayıt tipinde, ekstremitelerin ikisi elektriksel dirençler aracılığıyla elektrokardiyografın negatif ucuna ve üçüncü ekstremite pozitif uca bağlıdır. Pozitif uç sağ kolda olduğunda, aVR, sol kolda ise aVL ve sol bacakta olduğunda aVF olarak bilinirler.

Şekil 11-10'da, büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonlarının normal kayıtları gösterilmiştir. Bu derivasyonların tümü, ters çevrilmiş olan aVR dışında standart ekstremite derivasyon kayıtlarına benzerdirler (Bu tersine dönüş nedendir? Anlamak için, elektrokardiyografın polarite bağlantılarını inceleyiniz).



Şekil 11-10. Üç büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonundan kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.

Elektrokardiyogram Kayıt Yöntemleri

Kalbin her atımı esnasında, kalp kası tarafından oluşturulan elektriksel akımlar zaman zaman kalbin karşılık gelen taraflarında elektriksel potansiyelleri ve polariteleri 0,01 saniyeden daha az bir sürede değiştirir. Bundan dolayı, EKG'leri kaydetmek için kullanılan cihazların bu potansiyel değişikliklerine hızlı cevap verebilmeleri gerekir. Klinikte kullanılan modern elektrokardiyograflar bilgisayara dayalı sistemlere ve elektronik göstergelere sahiptirler.

Ambulatuvar Elektrokardiyografi

Standart EKG'ler, genellikle hasta istirahatte iken kısa bir süreliğine kalbin elektriksel olaylarının analizini sağlarlar. Sıklıkla uygulanmayan durumlarda ve ciddi kalp aritmilerinde EKG'nin uzun süreli incelenmesi yararlı olabilir. Böylece, geçici meydana gelen ve standart bir EKG'de gözden kaçırılmış olan kalpteki elektriksel değişiklikler fark edilebilirler. EKG'nin, hastanın günlük aktivitelerini yerine getirirken, kalpteki elektriksel olayların kaydedilmesi amacıyla kullanılması *ambulatuvar elektrokardiyografi* olarak adlandırılır.

Ambulatuvar EKG kaydı, özellikle hasta geçici kalp aritmileri veya diğer geçici kalp anormallikleri tarafından meydana geldiği düşünülen semptomlar gösterdiğinde kullanılır. Bu semptomlar, göğüs ağrısı, bayılma ya da bayılma belirtileri, baş dönmesi ve düzensiz kalp atımlarıdır. Ciddi ve geçici aritmiler ya da diğer kalp rahatsızlıklarının teşhisi için, semptomun meydana geldiği andaki EKG kaydına ilişkin ilave bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Aritmilerin frekansında günlük farklılıkların önemli olması sebebiyle, sıklıkla gün boyu ambulatuvar EKG kaydına ihtiyaç duyulmaktadır.

Ambulatuvar EKG kayıt cihazları iki şekilde uygulanır. (1) sürekli kayıt; 24-48 saat süreyle semptomlar ile o zaman süresince meydana gelme ihtimali olan EKG değişiklikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla kullanılır, (2) aralıklı kayıt yapanlar, daha uzun süreyle (haftalar ya da aylar) nadiren oluşan olayların belirlenmesi için kısa ve aralıklı kayıt örneklerinin sağlanması için kullanılır. Bazı durumlarda, *implante edilebilen lup kaydedici* adı verilen yaklaşık bir paket çiklet büyüklüğünde küçük bir cihaz, göğüs bölgesinde derinin altına yerleştirilir ve kalbin elektriksel aktivitesi 2-3 yıl boyunca aralıklı olarak kaydedilir. Cihaz, kalp hızı belirlenen bir değerin altına düştüğünde veya üzerine çıktığında çalışmaya başlamak üzere ayarlanabilir. Hasta tarafından baş dönmesi gibi bir semptom meydana geldiğinde de aktive edilebilir. Katı-hal dijital teknolojisindeki yenilikler ve mikroişlemci ile donatılmış kaydediciler sayesinde dijital EKG verilerinin telefon hatlarında nakli sağlanır ve gelişmiş yazılım sistemleri ihtiyaç duyulduğunda verilerin hızlı ve anında analizini gerçekleştirirler.

Kaynaklar

Bölüm 13'ün kaynaklarına bakınız.



BÖLÜM 12

Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyografiye Dayalı Yorumu: Vektörlerle Hesaplamalar

Bölüm 10'daki uyarının kalp boyunca iletilmesi ile ilgili tartışmadan açıkça anlaşılacağı gibi, iletinin ilerleyişindeki herhangi bir değişiklik, kalp çevresinde olağandışı potansiyellerin oluşmasına ve buna bağlı olarak elektrokardiyogramdaki dalgaların şekillerinin değişmesine sebep olabilir. Bu nedenle, kalp kasının ciddi bozukluklarının hemen hepsi, değişik elektrokardiyogram derivasyonlarındaki dalgaların şekilleri çözümlenerek teşhis edilebilir.

ELEKTROKARDİYOGRAMLARIN VEKTÖRLER KULLANARAK DEĞERLENDİRİLMESİNİN İLKELERİ

ELEKTRİK POTANSİYELLERİNİ GÖSTERMEK İÇİN VEKTÖRLERİN KULLANILMASI

Kalp bozukluklarının elektrokardiyogram dalgalarının şekillerini nasıl etkilediğini anlayabilmek için, önce *vektör* kavramını ve *vektör kullanarak değerlendirilmesini* kalbin içindeki ve etrafındaki elektriksel potansiyellere uygulandığı şekli ile öğrenmek gerekir.

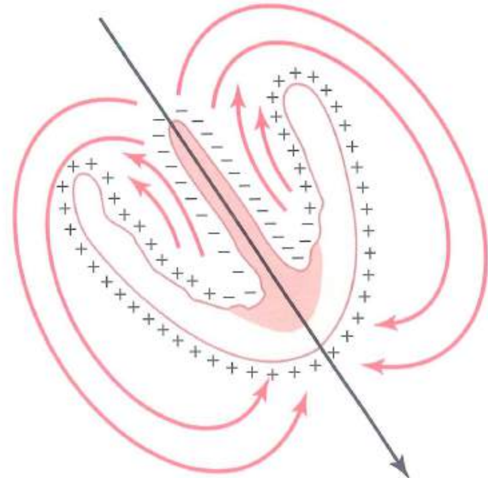
Kalp döngüsünün belirli bir anında kalpteki akımın belirli bir yöne doğru hareket ettiği üzerinde, Bölüm ll'de birkaç kez durulmuştur. Bir vektör, akım hareketinin oluşturduğu elektriksel potansiyelin yönünü gösteren bir ok olup, *okun ucu pozitif yöndedir.* Ayrıca kurallara göre, *okun uzunluğu potansiyelin voltajına orantılı olarak çizilir.*

Kalpte Herhangi Bir Andaki "Sonuç" Vektörü. Ventrikül septumunun ve her iki ventrikülün apeks tarafındaki endokard duvarlarının bir kısmının depolarizasyonu, **Şekil 12-1**'de gölgeli alan ve negatif işaretler ile gösterilmiştir. Kalp uyarımının bu anında, elektrik akımı kalbin içindeki bu depolarize olmuş alanlar ile kalbin dışındaki depolarize olmamış alanlar arasında, uzun kavisli oklar ile gösterildiği üzere hareket eder. Bir miktar akım ayrıca, kalp boşluklarının içinde de depolarize olmuş alanlardan henüz depolarize olmamış alanlara doğru hareket eder. Genel olarak küçük bir miktar akım kalbin içerisinde yukarıya doğru hareket ederse de, çok daha büyük miktardaki akım ventriküllerin tabanından aşağıya apekse doğru hareket eder. Dolayısıyla, bu belirli anda oluşan potansiyelin *anlık ortalama vektör* adı verilen toplam vektörü, ventriküllerin merkezinden geçecek şekilde kalbin tabanından apeksine doğru çizilmiştir *(uzun siyah ok)*. Ayrıca, bu akımların toplam miktarı nisbeten büyük olduğu için, potansiyel büyük ve vektör uzundur.

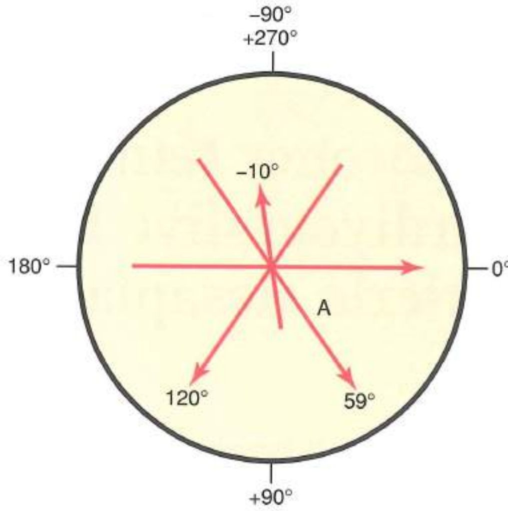
VEKTÖRÜN YÖNÜNÜN DERECE OLARAK BELİRTİLMESİ

Şekil 12-2'de görüldüğü gibi yatay olarak kişinin sol tarafına doğru yönelen bir vektör için 0 derecesi yönünde uzanıyor denir. Vektörlerin derecesi bu sıfır başlangıç noktasından itibaren saat yönünde ilerler. Vektör yukarıdan aşağıya doğru uzanıyorsa yönü +90 derece; kişinin solundan sağına doğru uzanıyorsa yönü + 180 derece; yukarıya doğru uzanıyorsa yönü –90 (veya +270) derecedir.

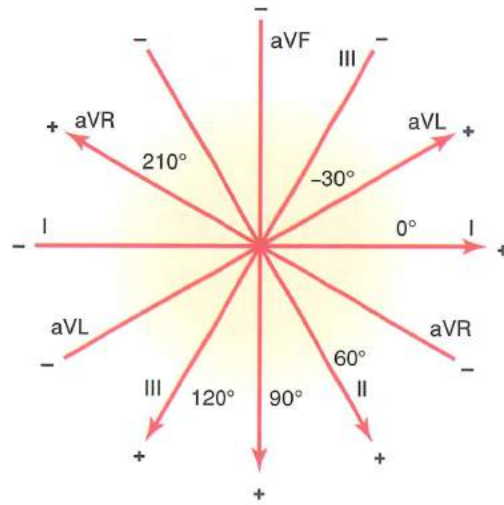
Normal bir kalpte *ortalama QRS vektörü* adı verilen ve depolarizasyon dalgası ventriküllere yayılırken meydana gelen kalp vektörünün ortalama yönü, yaklaşık +59 derecedir. Bu vektör **Şekil 12-2**'nin merkezinden geçecek şekilde çizilmiş olan, +59 derece yönündeki A vektörü ile gösterilmiştir. Bu demektir ki, kalbin apeksi, bu bölümde ileride tartışılacağı gibi, depolarizasyon dalgasının çoğunda kalbin tabanına nazaran pozitif kalır.



Şekil 12-1. Kısmen depolarize olmuş ventriküllerin ortalama vektörü.



Şekil 12-2. Birkaç farklı kalpte potansiyellerin yönünü göstermek için çizilen vektörler ve bu kalplere ait potansiyellerin (derece cinsinden) "eksenleri".



Şekil 12-3. Üç bipolar ve üç ünipolar derivasyonun eksenleri.

HER STANDART BİPOLAR DERİVASYONUN VE HER ÜNİPOLAR EKSTREMİTE DERİVASYONUNUN EKSENİ

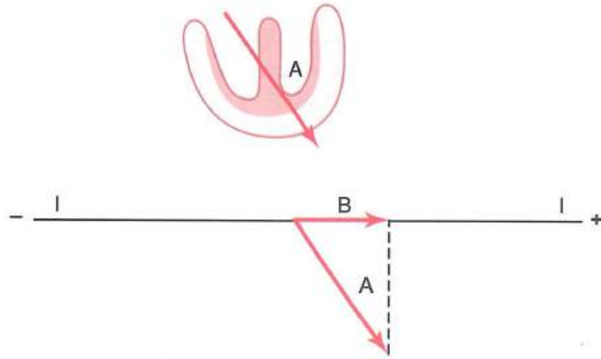
Üç standart bipolar ve üç ünipolar ekstremite derivasyonu Bölüm 11'de anlatılmıştır. Her derivasyon, vücutta, kalbin karşılıklı iki yanına bağlanmış bir çift elektrottan ibaret olup, negatif elektrottan pozitife doğru olan yön, o derivasyonun "ekseni" olarak adlandırılır. I. derivasyon her iki kola yerleştirilen iki elektrottan kaydedilir. Elektrotlar, pozitif elektrot solda olacak şekilde yatay doğrultuda yer aldıkları için I. derivasyonun ekseni 0 derecedir.

II. derivasyon kaydedilirken elektrotlar sağ kol ve sol bacağa yerleştirilir. Sağ kol gövdeye sağ üst köşede, sol bacak ise sol alt köşede bağlanır. Dolayısıyla, bu derivasyonun yönü yaklaşık +60 derecedir.

Benzer bir değerlendirme yapılırsa III. derivasyonun ekseninin yaklaşık +120 derece, aVR ekseninin yaklaşık +210 derece, aVF'nin ekseninin +90 derece ve aVL'nin ekseninin de -30 derece olduğu görülebilir. Bütün bu derivasyonlara ait eksenlerin yönleri **Şekil 12-3**'de *altıgen referans sistemi* ile gösterilmiştir. Elektrotların polariteleri artı ve eksi işaretleri ile gösterilmiştir. *Bu bölümün geri kalan kısmını anlayabilmek için okuyucunun bu eksen ve polariteleri, özellikle de I., II. ve III. bipolar ekstremite derivasyonlarına ait olanları öğrenmesi gerekir.*

DEĞİŞİK DERİVASYONLARDAN KAYDEDİLEN POTANSİYELLERİN VEKTÖR ARACILIĞIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

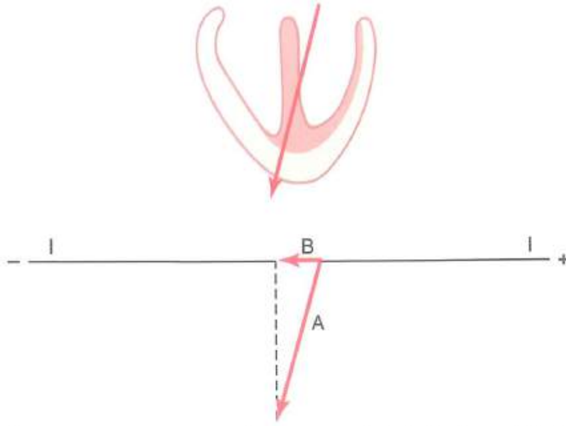
Şekil 12-4'de kısmen depolarize olmuş bir kalp görülmektedir; *A* vektörü kalpteki akım hareketinin anlık orta yönünü ve potansiyelini temsil eder. Bu örnekte potansiyelin yönü +55 derecedir; vektör A'nın uzunluğu ile



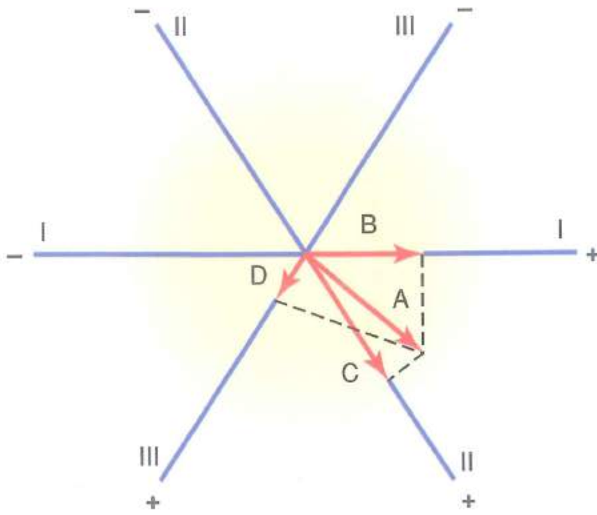
Şekil 12-4. I. derivasyonun ekseni üzerinde B izdüşüm vektörünün belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.

gösterilen voltajı ise 2 milivolttur. Kalbin altındaki çizimde yine *A* vektörü gösterilmiş ve 0 derece yönünde I. derivasyonun eksenini temsil edecek şekilde bir çizgi çizilmiştir. I. derivasyonda *A* vektöründeki voltajın ne kadarının kaydedileceğini belirlemek için, *A* vektörünün ucundan I. derivasyonun eksenine doğru ve I. derivasyonun eksenine dik olacak şekilde bir çizgi çizilir. Bundan sonra, eksen boyunca *izdüşüm vektörü (B)* çizilir. Bu vektörün ucu I. derivasyonun ekseninin pozitif ucunu işaret eder. Bu da I. derivasyonun elektrokardiyogramdaki anlık kaydının pozitif olacağı anlamına gelir. Bu sırada kaydedilen voltaj, *B'nin* uzunluğu A'nın uzunluğuna bölünüp 2 milivolt ile çarpıldığı zaman bulunan değere veya yaklaşık 1 milivolta eşit olacaktır.

Vektör aracılı hesaplamanın bir başka örneği **Şekil 12-5**'de görülmektedir. Bu örnekte *A* vektörü, kalpte ventrikül depolarizasyonunun belirli bir anındaki elektriksel potansiyelini ve eksenini temsil eder ve bu kalbin sol tarafı sağ tarafına göre daha hızlı depolarize olmaktadır. Bu sırada, anlık vektörün yönü 100 derece, voltajı ise yine 2 milivolttur. 1. derivasyonda kaydedilen potansiyeli belirlemek için *A* vektörünün ucundan 1. derivasyonun eksenine dik bir çizgi çizer ve *B* izdüşüm vektörünü buluruz. *B* vektörü çok kısadır ve bu kez negatif



Şekil 12-5. I. derivasyonun ekseni üzerinde B izdüşüm vektörünün belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.



Şekil 12-6. A vektörünün ventriküllerdeki anlık potansiyeli temsil ettiği durumda I, II. ve III. derivasyonlardaki izdüşüm vektörlerinin belirlenmesi

yöndedir. Bu da, bu anda I. derivasyondaki kaydın negatif (EKG'deki sıfır çizgisinin altında), kaydedilen voltajın ise az olacağı (yaklaşık -0,3 mV) anlamına gelir Bu şekil, *kalbin vektörü bir derivasyonun eksenine neredeyse dik olduğu zaman bu derivasyonun EKG'de kaydedilen voltajının çok düşük olduğunu gösterir. Aksine, kalbin vektörü bir derivasyonun ekseni ile neredeyse tümüyle aynı eksende olduğu zaman, vektörün tüm voltajı kaydedilecektir.*

Üç Standart Bipolar Ekstremite Derivasyonundaki Potansiyellerin Vektör Arasılığıyla Hesaplanması.

Şekil 12-6'daki *A* vektörü kısmen depolarize olmuş bir kalbin anlık elektriksel potansiyelini gösterir. Bu anda üç standart bipolar kol-bacak derivasyonunun her biri için EKG'de kaydedilen potansiyelleri bulmak amacıyla, şekilde görüldüğü gibi, *A* vektörünün ucundan üç faklı standart derivasyonları temsil eden eksenlerin herbirine dik inen çizgiler (*kesikli çizgiler*) çizilir. B izdüşüm vektörü o anda I. derivasyonda kaydedilen potansiyeli, *C* izdüşüm vektörü II. derivasyonda kaydedilen potansiyeli, *D* izdüşüm vektörü ise III. derivasyonda kaydedilen potansiyeli gösterir. Derivasyonların hepsinde EKG kaydı pozitiftir, yani sıfır çizgisinin üzerindedir. Çünkü bu derivasyonların eksenleri üzerindeki izdüşüm vektörleri, pozitif yönü işaret ederler. I. derivasyondaki potansiyel (*vektör B*), kalbin *A vektörü* ile gösterilen esas potansiyelinin yarısıdır. II. derivasyondaki potansiyel (*vektör* C) hemen hemen kalptekine eşittir, III. derivasyondaki (*vektör D*) ise kalptekinin yaklaşık üçte biridir.

Büyütülmüş ekstremite derivasyonlarında kaydedilen potansiyelleri belirlemek için de benzer bir hesaplama kullanılabilir. Ancak bu kez, **Şekil 12-6**'da kullanılan standart bipolar ekstremite derivasyonu eksenlerinin yerine büyütülmüş derivasyonların eksenleri (bkz. **Şekil 12-3**) kullanılır.

NORMAL ELEKTROKARDİYOGRAMIN VEKTÖRLER ARACILIĞIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

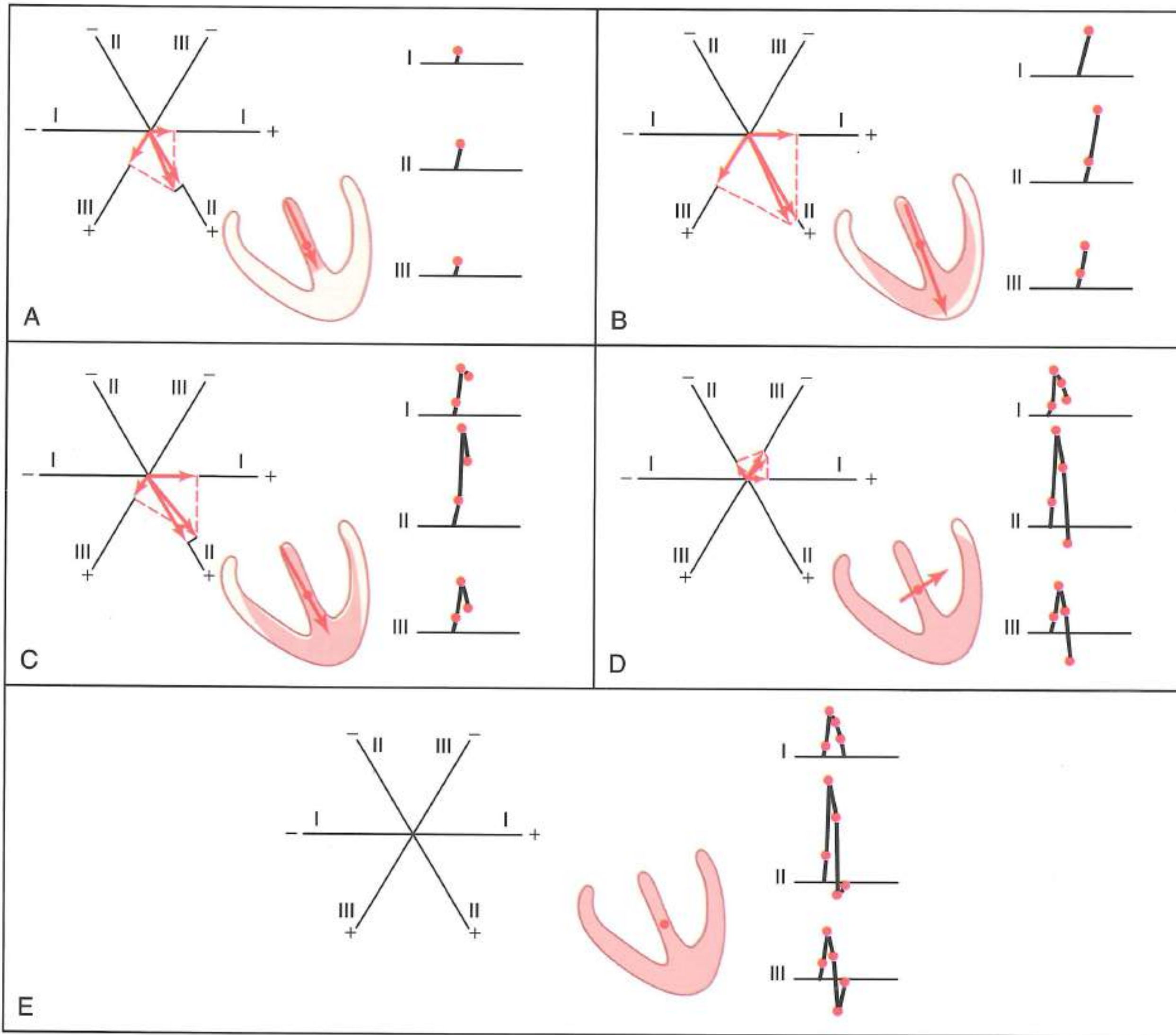
VENTRİKÜLLERİN DEPOLARİZASYONU SIRASINDA OLUŞAN VEKTÖRLER—QRS KOMPLEKSİ

Kalbin uyarısı atriyoventriküler demet yolu ile ventriküllere girdiği zaman ventriküllerin ilk depolarize olan kısmı septumun sol endokard yüzeyidir. Bu depolarizasyon **Şekil 12-7*A***'da ventriküllerin gölgeli kısmı ile gösterildiği gibi, septumun her iki endokard yüzeyini de kaplamak üzere hızla yayılır. **Şekil 12-7*B* ve *C***'de görüldüğü gibi, depolarizasyon daha sonra iki ventrikülün endokard yüzeyleri boyunca yayılır. Son olarak da, **Şekil 12-7*C*, *D* ve *E***'de görüldüğü gibi, ventrikül kasının içinde ilerleyerek kalbin dışına doğru yayılır.

Ventrikül depolarizasyonunun **Şekil 12-7**'nin *A*'dan *E*'ye kadar olan bölümleri ile gösterilen her bir evresindeki anlık elektriksel potansiyeli, her şekilde ventrikül üzerine çizilen kırmızı bir vektör ile ifade edilmiştir. Üç standart elektrokardiyografi derivasyonunun her birinde kaydedilecek olan voltajları belirlemek için, bu vektörlerin herbiri bir önceki bölümde tarif edilen yöntem ile hesaplanmıştır. Şeklin her basamağının sağ kısmında QRS kompleksinin meydana gelişi adım adım gösterilmiştir. *Bir derivasyondaki pozitif bir vektörün, EKG kaydının sıfır çizgisinin üzerinde olmasına, negatif bir vektörün ise kaydın sıfır çizgisinin altında olmasına neden olacağını aklınızda tutunuz.*

Vektörlerin hesaplamaları konusunda daha fazla ilerlemeden önce **Şekil 12-7**'de gösterilen normal ardışık vektörlerin değerlendirilmesinin anlaşılması gerekir. Bu değerlendirmelerin herbiri, burada anlatılan yöntemle detaylı olarak incelenmelidir. Bu değerlendirmenin sıralaması aşağıda özetlenmiştir.

Şekil 12-7*A*'da ventrikül kası depolarize olmaya yeni başlamıştır. Depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,01 saniye sonraki bir an temsil edilmektedir. Bu anda vektör kısadır. Çünkü ventriküllerin yalnızca küçük bir kısmı —septum—depolarize olmuştur. Dolayısıyla ventrikül kasının sağında, bütün derivasyonların kayıtlarında görüldüğü gibi, elektrokardiyografik voltajların hepsi



Şekil 12-7. Ventriküllerin gölgeli alanları depolarize olmuştur (-); gölgesiz alanlar hala polarizedir (+). **A,** Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından 0,01 saniye sonra; **B,** depolarizasyonunun başlangıcından 0,02 saniye sonra; **C,** depolarizasyonunun başlangıcından 0,035 saniye sonra; **D,** depolarizasyonun başlangıcından 0,05 saniye sonra; **E,** ventriküllerin depolarizasyonu tamamlandıktan sonra, başlangıçtan 0,06 saniye sonraya ait ventrikül vektörleri ve QRS kompleksleri.

düşüktür. II. derivasyondaki voltaj, I. ve III. derivasyonlardaki voltajlardan daha büyüktür. Çünkü kalbin vektörü II. derivasyonun ekseni ile esasen aynı yönde uzanır.

Depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,02 saniye sonraki anı gösteren **Şekil 12-7*B***'de kalp vektörü uzundur. Çünkü artık ventriküllerin çoğu depolarize olmuştur. Dolayısıyla bütün elektrokardiyografi derivasyonlarındaki voltajlar artmıştır.

Şekil 12-7*C*'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,035 saniye sonra kalp vektörü kısalmaya başlamıştır. Elektrokardiyografide kaydedilen voltajlar da daha düşüktür. Çünkü şimdi kalp apeksinin dışı elektronegatiftir ve kalbin diğer epikard yüzeylerindeki pozitifliğin büyük bir kısmını nötralize eder. Ayrıca vektörün ekseni de göğsün sol tarafına doğru kaymaya başlamıştır. Çünkü sol ventrikül, sağa oranla biraz daha yavaş depolarize olur. Dolayısıyla da, I. derivasyondaki voltajın III. derivasyondakine oranı artar.

Şekil 12-7*D*'de depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,05 saniye sonra, kalp vektörü sol ventrikülün tabanına doğru yönlenmiştir ve kısadır. Çünkü ventrikülün kasının yalnızca çok küçük bir kısmı hala pozitif olarak polarizedir. Vektörün bu andaki yönüne bağlı olarak II. ve III. derivasyonlarda kaydedilen voltajların her ikisi de negatif –yani çizginin altında–, I. derivasyondaki voltaj ise hala pozitiftir.

Şekil 12-7*E*'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,06 saniye sonra, ventrikülün kas kütlesinin tamamı depolarize olmuştur. Öyle ki, kalbin etrafında hiç akım hareketi yoktur ve hiç elektrik potansiyeli oluşmaz. Vektör sıfır olur ve bütün derivasyonlardaki voltajlar da sıfır olur.

Böylece üç standart bipolar ekstremite derivasyonundaki QRS kompleksleri tamamlanır.

Bazen derivasyonlardan en aza birindeki QRS kompleksinin başlangıcında, **Şekil 12-7**'de görülmeyen hafif bir çökme vardır. Q dalgası adı verilen bu çökme, septumun sol tarafının sağ tarafından önce depolarize olmaya başlamasına bağlıdır. Bu depolarizasyon, normalde tabandan apekse doğru olan vektörün oluşmasından saniyenin bir bölümü kadar önce, soldan sağa doğru zayıf bir vektör oluşturur. **Şekil 12-7**'de görülen başlıca pozitif sapma R dalgası, son negatif sapma ise S dalgasıdır.

REPOLARİZASYON SIRASINDA ELEKTROKARDİYOGRAM—T DALGASI

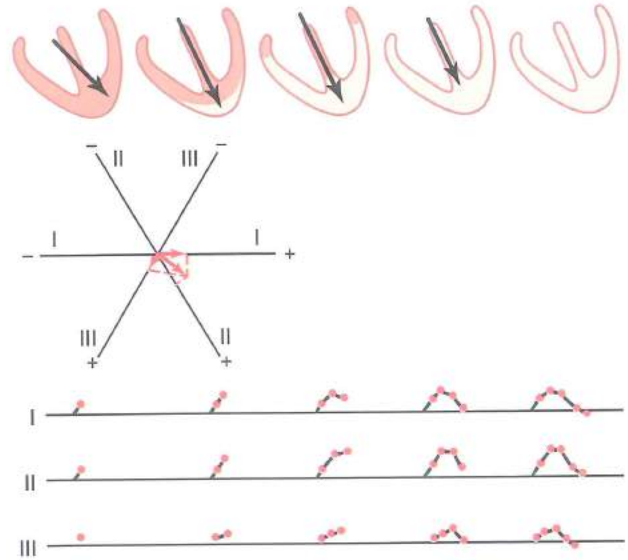
Ventrikül kasının depolarize olmasının ardından, yaklaşık 0,15 saniye sonra repolarizasyon başlar ve repolarizasyon, yaklaşık 0,35 saniye sonra tamamlanana kadar ilerler. Repolarizasyon olayı EKG'de T dalgasına neden olur.

İlk olarak septum ve ventrikül kasının diğer endokard alanları depolarize oldukları için, ilk olarak yine bu alanların repolarize olmaları mantıklı görünür. Fakat gerçekte durum böyle değildir. Çünkü septumda ve diğer endokard alanlarında kasılma süresi daha uzundur ve dolayısıyla bu alanlar kalbin dış yüzeyinin çoğuna oranla daha yavaş repolarize olurlar. *Ventrikül kasının ilk olarak repolarize olan en büyük kısmı, ventriküllerin bütün dış yüzeyi ve özellikle de kalbin apeksine yakın olan kısmıdır.* Diğer yandan endokard alanları, normalde en son repolarize olurlar. Kasılma sırasında yükselen ventrikül içi basıncının, endokard alanlarına koroner kan akımını fazlasıyla azaltarak, endokard alanlarındaki repolarizasyon olayını yavaşlatmasının repolarizasyondaki olağandışı sıralamaya neden olduğuna inanılmaktadır.

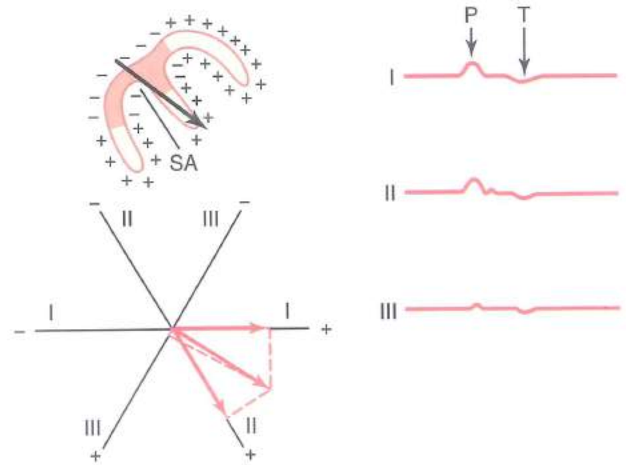
Ventriküllerin apekslerinin dış yüzeyleri, iç yüzeylerinden önce repolarize oldukları için, repolarizasyon sırasında kalp vektörünün pozitif ucu kalbin apeksine doğrudur. *Sonuç olarak, üç normal bipolar ekstremite derivasyonunda T dalgası pozitiftir. Bu aynı zamanda normal QRS kompleksinin çoğunun da polaritesidir.*

Ventriküllerin repolarizasyonunun beş evresi **Şekil 12-8**'de giderek artan gölgesiz alanlar ile -repolarizasyon alanları-gösterilmiştir. Vektör son evrede kayboluncaya kadar, her evrede tabandan apekse doğru uzanır. Başlangıçta vektör nisbeten küçüktür, çünkü repolarizasyon alanı küçüktür. Daha sonra repolarizasyonun derecesi arttığı için vektör giderek kuvvetlenir. Son olarak vektör yeniden zayıflar, çünkü geri kalan depolarizasyon alanları o kadar küçüktür ki akım hareketinin toplam miktarı azalmaya başlar. Bu değişiklikler, kalbin yaklaşık yarısı polarize ve diğer yarısı depolarize iken vektörün en büyük olduğunu gösterir.

Repolarizasyon sırasında üç standart bipolar ekstremite derivasyonunun EKG'lerinde meydana gelen değişiklikler, repolarizasyonun ilerleyen evrelerini gösterecek şekilde ventriküllerin herbirinin altında belirtilmiştir. Olayın tamamının gerçekleşmesi için gereken 0,15 saniyeden uzunca bir süre içerisinde EKG'nin T dalgası meydana gelir.



Şekil 12-8. Ventriküllerin repolarizasyonu sırasında T dalgasının meydana gelişi. Repolarizasyonun ilk evresinin vektör hesaplaması da gösterilmiştir. T dalgasının başlangıcından sonuna kadar geçen toplam süre yaklaşık 0,15 saniyedir.



Şekil 12-9. Atriyumların depolarizasyonu ve P dalgasının meydana gelişi. Atriyumların vektörü ve üç standart derivasyondaki sonuç vektörleri de gösterilmiştir. Sağ tarafta atriyumun P ve T dalgaları vardır. SA, sinoatriyal düğüm.

ATRİYUMLARIN DEPOLARİZASYONU—P DALGASI

Atriyumların depolarizasyonu sinüs düğümünde başlar ve bütün yönlerde atriyumlara yayılır. Dolayısıyla, atriyumlarda elektronegatifliğin ilk noktası, yaklaşık olarak, sinüs düğümünün bulunduğu superiyor vena kava girişindedir ve başlangıç depolarizasyonunun yönü, **Şekil 12-9**'daki siyah vektör ile gösterilmiştir. Normal atriyum depolarizasyonu boyunca vektör genellikle bu yönde kalır. Atriyumların depolarizasyonu sırasındaki vektörün yönü I., II. ve III. standart bipolar ekstremite derivasyonlarının eksenlerinin yönü ile aynı olduğu için, depolarizasyon sırasında atriyumlardan kaydedilen EKG'ler genellikle bu derivasyonların her üçünde de, **Şekil 12-9**'da gösterildiği gibi,

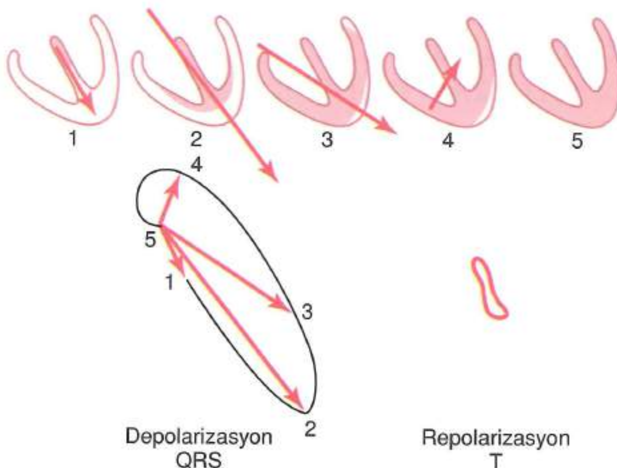
pozitiftir. Atriyumların depolarizasyonunun kaydı P dalgası olarak bilinir.

Atriyumların Repolarizasyonu—Atriyumların T Dalgası. Atriyumlarda depolarizasyonun hızlı yayılmasını sağlayacak Purkinje sistemi olmadığı için, depolarizasyon dalgası, atriyum kası boyunca *ventriküllere oranla çok daha yavaş yayılır.* Dolayısıyla, sinüs düğümü etrafındaki kas, atriyumların distal bölümündeki kastan uzun bir süre önce depolarize olur. *Bu nedenle atriyumlarda ilk olarak repolarize olan alan, yine ilk olarak depolarize olan sinüs düğümü bölgesidir.* Repolarizasyon başladığında, sinüs düğümünün etrafındaki bölge atriyumların geri kalanına oranla pozitif hale gelir. Dolayısıyla, atriyumların repolarizasyon vektörü, *depolarizasyon vektörü ile zıt yöndedir.* (Bu durumun yine ventriküllerde meydana gelenin tersi olduğuna dikkat ediniz). **Şekil 12-9**'un sağında gösterildiği gibi, atriyumların T dalgası atriyumların P dalgasından yaklaşık 0,15 saniye sonra meydana gelir. Fakat bu T dalgası, P dalgasının tersine sıfır başlangıç çizgisinin diğer tarafındadır. Yani üç standart bipolar ekstremite derivasyonunda normal olarak pozitif değil negatiftir.

Atriyuma ait T dalgası normal EKG'de, ventrikülün QRS kompleksi ile hemen hemen aynı anda belirir. Dolayısıyla, bazı olağandışı durumlarda EKG'de kaydedilebilirse de, hemen her zaman daha büyük olan *ventriküle ait QRS* kompleksinin içinde kaybolur.

Vektörkardiyogram

Uyarı miyokardiyuma yayılırken kalpteki elektriksel akım hareketinin vektörünün hızla değiştiği daha önceki tartışmalarda belirtilmişti. Vektör iki bakımdan değişir: Birincisi, vektörün voltajının artıp azalmasına bağlı olarak, boyu uzar ve kısalır; ikincisi, kalbin elektriksel potansiyelinin ortalama yönünün değişmesine bağlı olarak vektör de yön değiştirir. **Şekil 12-10**'da görüldüğü gibi, *vektörkardiyogram,* kalp döngüsünün farklı anlarında vektörlerde meydana gelen bu değişiklikleri gösterir.



Şekil 12-10. QRS ve T vektörkardiyogramları.

Şekil 12-10'daki büyük vektörkardiyogramda, 5 noktası *sıfır referans noktasıdır.* Bu nokta bütün vektörlerin negatif ucudur. Kalp hareketsizken, vektörün pozitif ucu da sıfır noktasında kalır, çünkü hiçbir elektriksel potansiyel oluşmamıştır. Fakat, ventrikül depolarizasyonunun başlangıcında, kalpte akım hareketi başlar başlamaz, vektörün pozitif ucu sıfır başlangıç noktasından uzaklaşır.

Septum depolarize olduğu zaman, vektör, aşağıya kalbin apeksine doğru uzanır, nisbeten zayıftır ve 1. vektörün pozitif ucuyla gösterildiği üzere ventrikülün vektörkardiyogramının ilk kısmını meydana getirir. Kalbin daha geniş kesimleri depolarize oldukça, vektör giderek kuvvetlenir ve çoğu zaman bir yana doğru hafifçe kayar. **Şekil 12-10**'daki 2. vektör, 1. vektörden yaklaşık 0,02 saniye sonraki depolarizasyon durumunu temsil eder. Kalbin 0,02 saniye daha sonraki potansiyelini 3. vektör temsil eder. Dördüncü vektör ise bundan 0,01 saniye daha sonra meydana gelir. Sonunda ventriküller tamamen depolarize olur ve vektör 5 noktasında gösterildiği gibi, bir kez daha sıfır olur.

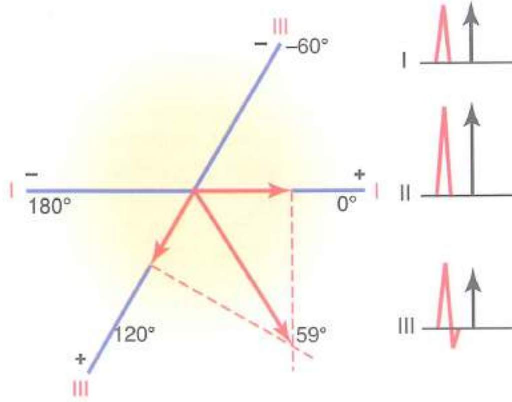
Vektörlerin pozitif uçlarının meydana getirdiği elips biçimindeki şekle, *QRS vektörkardiyogramı* adı verilir. Kalbin altına ve üstüne yerleştirilen vücut yüzeyi elektrotları osiloskobun dikey plakalarına, kalbin her iki yanına yerleştirilen yüzey elektrotları da yatay plakalara bağlandığı takdirde, vektörkardiyogram anında bir osiloskopa kaydedilebilir. Vektör değişince, osiloskoptaki noktasal ışık değişen vektörün pozitif ucunun çizdiği yolu izleyerek osiloskop ekranına vektörkardiyogramı çizer.

VENTRİKÜLÜN QRS'SİNİN ORTALAMA ELEKTRİKSEL EKSENİ VE ÖNEMİ

Ventrikül depolarizasyonunun **Şekil 12-10**'da görülen vektörkardiyogramı (QRS vektörkardiyogramı), normal bir kalbe aittir. Bu vektörkardiyogramda, ventriküllere ait vektörlerde baskın olan yönün normalde kalbin apeksine doğru olduğuna, yani ventriküllerin depolarizasyon döngüsünün çoğu kısmında elektriksel potansiyelin yönünün (negatiften pozitife) ventriküllerin tabanından apeksine doğru olduğuna dikkat ediniz. Potansiyelin depolarizasyon sırasındaki baskın yönüne *ventriküllerin ortalama elektriksel ekseni* denir. Normal ventriküllerin ortalama elektriksel ekseni 59 derecedir. Kalbin belirli bazı patolojik durumlarında, bu yön oldukça değişir, hatta bazen kalbin ters kutbuna doğrudur.

STANDART DERİVASYON ELEKTROKARDİYOGRAMLARINDAN ELEKTRİKSEL EKSENİN BELİRLENMESİ

Kalbin elektriksel ekseni, klinikte genellikle vektörkardiyogram ile değil, standart bipolar ekstremite



Şekil 12-11. İki elektrokardiyografi derivasyonundan (I. ve III. derivasyon) ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin belirlenmesi.

derivasyonlarının EKG'leri kullanılarak saptanır. **Şekil 12-11**'de bu amaçla kullanılan bir yöntem gösterilmiştir. Standart derivasyonlar kaydedildikten sonra, I. ve III. derivasyonların net potansiyeli ve polaritesi belirlenir. **Şekil 12-11**'deki I. derivasyonda kayıt pozitiftir, III. derivasyonda ise kayıt çoğunlukla pozitif fakat döngünün bir kısmında negatiftir. Kaydın herhangi bir bölümü negatif ise, o derivasyonun net potansiyelini belirlemek için I. ve III. derivasyonların QRS komplekslerinin sağında oklar ile gösterildiği gibi, *bu negatif potansiyel, pozitif potansiyelden çıkarılır.* III. derivasyondaki QRS dalgasının negatif kısmını pozitif kısmından çıkardıktan sonra, belirlenen her net potansiyel kendi derivasyonunun ekseni üzerinde, potansiyelin tabanı eksenlerin kesişme noktasına gelecek şekilde, **Şekil 12-11**'de gösterildiği gibi işaretlenir.

I. Derivasyondaki net potansiyel pozitif ise, I. derivasyonu temsil eden çizgi boyunca pozitif yönde, bu potansiyel negatif ise negatif yönde işaretlenir. III. derivasyonda da net potansiyel, tabanı kesişme noktasına gelecek şekilde yerleştirilir; pozitif ise III. derivasyonu temsil eden çizgi boyunca pozitif yönde, negatif ise negatif yönde işaretlenir.

Tüm ventrikülün ortalama elektriksel potansiyelinin vektörünü bulmak için, I. ve III. derivasyonlardaki iki net potansiyelin tepesinden dik çizgiler çizilir (şekilde *kesik çizgiler* ile gösterilmiştir). Vektörün değerlendirilmesi yoluyla, bu iki dik çizginin kesişme noktası ventriküllerin gerçek *ortalama* QRS vektörünün tepesini, I. ve III. derivasyonlarının eksenlerinin kesişme noktası ise gerçek vektörün negatif ucunu temsil eder. Dolayısıyla, *ortalama QRS vektörü* bu iki nokta arasına çizilir. Vektörün boyu ventriküllerin depolarizasyonu sırasında meydana gelen yaklaşık ortalama potansiyeli, vektörün yönü ise ortalama elektriksel ekseni temsil eder. Yani, normal ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin yönü, **Şekil 12-11**'de belirtildiği gibi, 59 derece pozitiftir (+ 59 derece).

EKSEN SAPMASINA NEDEN OLAN ANORMAL VENTRİKÜL DURUMLARI

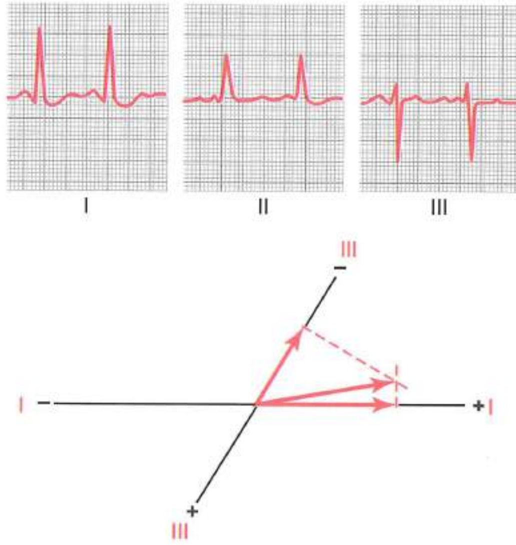
Ventrikülün ortalama elektriksel ekseni yaklaşık 59 derece ise de, bu eksen normal bir kalpte bile yaklaşık 20 dereceden yaklaşık 100 dereceye kadar kayabilir. Normal farklılıkların nedenleri başlıca, farklı kalplerde Purkinje sisteminin dağılımında veya bizzat kasın yapısında gözlenen anatomik farklılıklardır. Aşağıda belirtilen durumlar, bu normal sınırların dışında eksen sapmasına neden olabilirler.

Kalbin Göğüs Boşluğundaki Duruşunun Değişmesi. Eğer kalp sola doğru açı yaparsa, kalbin ortalama elektriksel ekseni de *sola doğru kayacaktır.* Bu tür kaymalar (1) derin ekspirasyon sonunda, (2) kişi yattığı zaman (çünkü karıniçi organlar yukarıya diyaframa doğru bası yapacaktır) ve (3) sıklıkla obez kişilerde (bu kişilerin diyaframları artan viseral yağ dokusu nedeniyle daima yukarıya kalbe doğru bası yapar) meydana gelir.

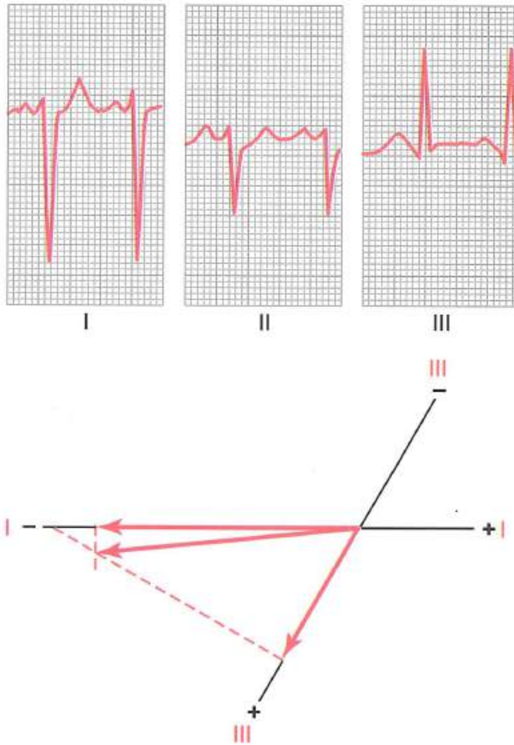
Benzer şekilde, kalbin sağa doğru açı yapması da ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin *sağa doğru kaymasına* neden olur. Bu durum (1) derin inspirasyon sonunda, (2) kişi ayağa kalktığı zaman ve (3) kalpleri normalde aşağı doğru asılı duran uzun boylu ve zayıf insanlarda meydana gelir.

Bir Ventrikülün Hipertrofisi. Bir ventrikülde hipertrofi meydana gelirse, *kalbin ekseni iki nedenden dolayı hipertrofinin meydana geldiği ventriküle doğru kayar.* Birincisi, kalbin hipertrofi meydana gelen tarafında diğer tarafa kıyasla çok daha büyük miktarlarda kas bulunur. Bu da o tarafta daha büyük miktarda elektriksel potansiyelin oluşmasına neden olur. İkincisi, depolarizasyon dalgasının hipertrofiye uğramış ventrikül boyunca hareketi daha uzun zaman alır. Sonuç olarak, normal ventrikül *hipertrofiye uğramış* ventrikülden çok daha önce depolarize olur. Bu da, kalbin normal tarafından hala kuvvetle pozitif yüklü olan hipertrofiye uğramış ventriküle doğru yönelmiş güçlü bir vektöre neden olur. Böylece eksen hipertrofik ventriküle doğru sapar.

Sol Ventrikül Hipertrofisine Bağlı Sol Eksen Sapmasının Vektörler Aracılığıyla Değerlendirilmesi. **Şekil 12-12**'de üç standart bipolar ekstremite derivasyonunun EKG'si görülmektedir. Vektör kullanarak değerlendirme yapıldığında, sol eksen sapması olduğu ve ortalama elektriksel eksenin -15 derece yönüne işaret ettiği saptanmıştır. Bu, sol ventrikülün kas kütlesinin artmasına bağlı tipik bir EKG'dır. Bu örnekte eksen sapması *hipertansiyona* (yüksek kan basıncı) bağlıdır. Sol ventrikül yükselmiş sistemik arter basıncına karşı kanı pompalayabilmek için hipertrofiye uğramıştır. *Aort kapağı darlığına, aort yetmezliğine* veya sağ ventrikülün nisbeten normal büyüklükte kalıp sol ventrikülün büyüdüğü birkaç *doğumsal kalp bozukluğuna* bağlı olarak sol ventrikül



Şekil 12-12. *Hipertansif bir kalpte [hipertrofiye uğramış sol ventrikül)* sol eksen sapması. QRS kompleksinin hafifçe uzadığına da dikkat ediniz.



Şekil 12-13. *Doğumsal pulmoner kapak darlığına bağlı sağ ventrikül hipertrofisi olan bir hastanın* yüksek voltajı bir elektrokardiyogramı. Belirgin sağ eksen sapması ve QRS kompleksinde hafif bir uzama da görülmektedir.

hipertrofisi meydana geldiği zaman da benzer bir sol eksen sapması olur.

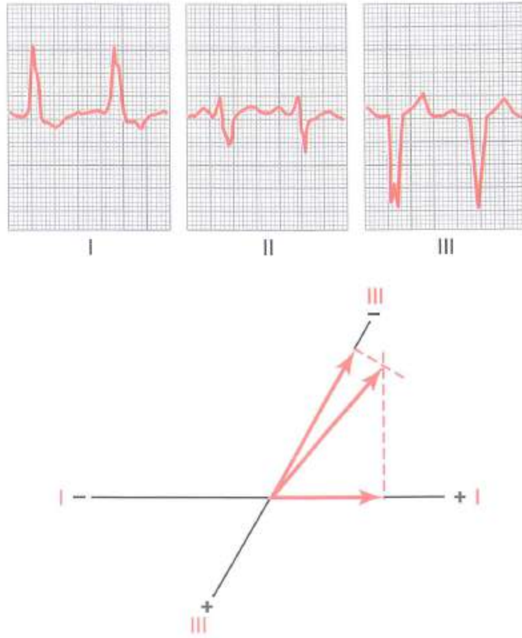
Sağ Ventrikül Hipertrofisine Bağlı Sağ Eksen Sapmasının Vektör Aracılığıyla Değerlendirilmesi. **Şekil 12-13**'deki EKG'de, belirgin sağ eksen sapması görülmektedir. Elektriksel eksen yaklaşık 170 derece olup, ventriküllerin normal ortalama elektriksel ekseni olan 59 derecenin 111 derece sağındadır. Bu şekilde gösterilen sağ eksen sapması, sağ ventrikülün *doğumsal pulmoner kapak darlığı* nedeni ile hipertrofiye uğramasına bağlıdır. Sağ eksen sapması, *Fallot tetralojisi ve ventriküllerarası septum defekti* gibi sağ ventrikülün hipertrofiye uğramasına neden olan diğer doğumsal kalp hastalıklarında da meydana gelebilir.

Demet Dal Bloğu Eksen Sapmasına Neden Olur. Genellikle ventriküllerin iki yan duvarları hemen aynı anda depolarize olur. Çünkü Purkinje sisteminin hem sol hem de sağ demet dalları kalp uyarısını bu iki ventrikül duvarının endokardının yüzeylerine hemen hemen aynı anda iletir. Sonuç olarak, iki ventrikülün oluşturduğu potansiyeller (kalbin iki zıt tarafında bulunurlar) neredeyse birbirlerini nötralize ederler. Ana dallardan birinde blok meydana gelirse, kalp uyarısı normal ventriküle diğerinden çok daha önce yayılır. Dolayısıyla, iki ventrikülün depolarizasyonu aynı anda gerçekleşmez ve depolarizasyon potansiyelleri birbirlerini nötralize etmez. Sonuç olarak aşağıda anlatılacağı gibi eksen sapması meydana gelir.

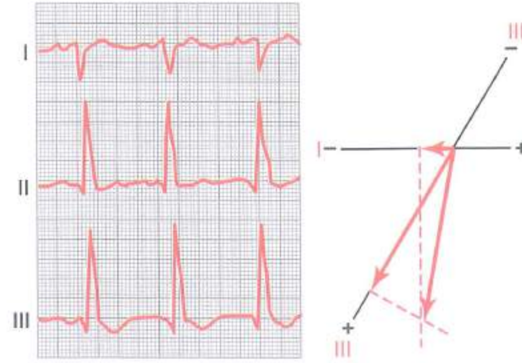
Sol Demet Dal Bloğunda Meydana Gelen Sol Eksen Sapmasının Vektör Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Sol dalda blok meydana geldiğinde kalp depolarizasyonu sağ ventrikül boyunca sol ventriküle oranla iki-üç misli daha hızlı yayılır. Buna bağlı olarak sağ ventrikül tamamen depolarize olduktan sonra, sol ventrikülün çoğu kısmı 0,1 sn kadar uzun bir süre polarize kalır. Böylece depolarizasyon olayının çoğu kısmında sağ ventrikül elektronegatif olurken sol ventrikül elektropozitif kalır ve kuvvetli bir vektör sağ ventrikülden sol ventriküle doğru uzanır. Diğer bir deyişle, yaklaşık -50 derecelik belirgin sol eksen sapması vardır. Çünkü vektörün pozitif ucu sol ventriküle doğrudur. Sol dal bloğuna bağlı tipik sol eksen sapması **Şekil 12-14**'te gösterilmiştir.

Purkinje sisteminde blok meydana geldiğinde uyarının iletilmesi yavaşladığı için, eksen sapmasına ek olarak, etkilenen kalp bölgesinde depolarizasyonun çok yavaşlaması nedeniyle QRS kompleksinin süresi de çok uzamıştır. Bu durum, **Şekil 12-14**'de QRS dalgalarının aşırı genişliğinin incelenmesiyle anlaşılabilir. Bu konu bu bölümde ileride daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır. QRS kompleksinin uzamış olması, demet dal bloğunu hipertrofiye bağlı oluşmuş eksen sapmasından ayırır.

Sağ Demet Dal Bloğunda Meydana Gelen Sağ Eksen Sapmasının Vektör Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Sağ dalda blok meydana geldiğinde, sol ventrikül sağ ventriküle göre hızlı depolarize olur; bu nedenle kalbin sol yanı sağ yanından 0,1 saniye daha önce elektronegatiflik kazanır. Dolayısıyla, negatif ucu sol ventriküle pozitif ucu ise sağ ventriküle doğru olan kuvvetli bir vektör meydana gelir. Diğer bir deyişle, belirgin sağ eksen sapması olur. **Şekil 12-15**'te sağ dal bloğuna bağlı sağ



Şekil 12-14. *Sol dal bloğuna* bağlı sol eksen sapması. Çok uzamış QRS kompleksine de dikkat ediniz.



Şekil 12-15. *Sağ dal bloğuna bağlı* sağ eksen sapması. Çok uzamış QRS kompleksine de dikkat ediniz.

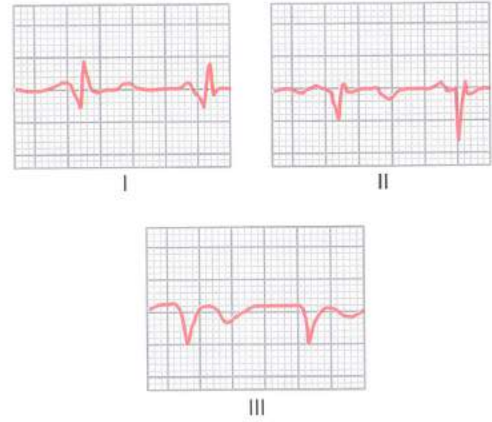
eksen sapması gösterilmiş ve vektörü hesaplanmıştır. Değerlendirme sonucunda, eksenin normaldeki 59 derecenin yerine, yaklaşık 105 derece olduğu ve yavaş ileti nedeni ile QRS kompleksinin uzadığı görülmektedir.

QRS KOMPLEKSİNDE ANORMAL VOLTAJLARA NEDEN OLAN DURUMLAR

STANDART BİPOLAR EKSTREMİTE DERİVASYONLARINDA VOLTAJ ARTIŞI

Üç standart bipolar ekstremite derivasyonunda, R dalgasının tepesinden S dalgasının alt ucuna kadar ölçülen voltaj normalde 0,5 ile 2,0 milivolt arasında değişir ve III. derivasyon çoğunlukla en düşük, II. derivasyon ise en yüksek voltajı kaydeder. Fakat bu ilişkiler normal bir kalpte bile daima değişmez değildir. Genellikle, üç standart derivasyona ait QRS komplekslerinin voltajlarının toplamı 4 milivolttan büyük ise hastanın yüksek voltajlı bir elektrokardiyogramı olduğu kabul edilir.

QRS komplekslerinde voltajın yüksek olması, çoğu zaman, kalbin bir bölümündeki ya da diğer taraftaki aşırı yüke yanıt olarak gelişen *kas hipertrofisine,* yani kalbin kas kütlesini artırmasına bağlıdır. Örneğin, sağ ventrikül daralmış bir pulmoner kapaktan kanı pompalamak zorunda kaldığında, sol ventrikül ise kişinin kan basıncı yüksek olduğunda hipertrofiye uğrar. Kas miktarının artması, kalbin etrafında oluşan elektrik miktarının da artmasına neden olur. Sonuç olarak, **Şekil 12-12** ve **12-13**'de de görüldüğü gibi, elektrokardiyografi derivasyonlarında kaydedilen elektriksel potansiyeller normalden oldukça büyüktür.



Şekil 12-16. Geçirilmiş *miyokard infarktüsüne* bağlı ventriküllerde oluşan bölgesel hasarın bulgusu olarak düşük voltajlı bir elektrokardiyogram.

ELEKTROKARDİYOGRAMDA VOLTAJ AZALMASI

Kalbin Miyopatilerine Bağlı Voltaj Azalması. QRS kompleksinin voltajının azalmasının en sık rastlanan nedenlerinden biri, *bir dizi geçirilmiş miyokard infarktüsünün kas kütlesini azaltmasıdır.* Bu durum aynı zamanda depolarizasyon dalgasının ventriküller boyunca yavaş hareket etmesine de neden olarak, kalbin çoğu bölümlerinin bir anda ve kütle halinde depolarize olmasını engeller. Sonuç olarak, QRS kompleksinin uzamasına ve voltajının da azalmasına neden olur. Bölgesel bloklara ve ventriküllerde kas kütlesi kaybına neden olan çok sayıda küçük infaktüsten sonra sıklıkla rastlanan, tipik düşük voltajlı EKG ve uzamış QRS kompleksi **Şekil 12-16**'da gösterilmiştir.

Kalbi Çevreleyen Koşullara Bağlı Voltaj Azalması. Elektrokardiyografi derivasyonlarında voltaj azalmasının en önemli nedenlerinden biri *perikardda sıvı olmasıdır.* Hücredışı sıvısı elektrik akımlarını kolaylıkla ilettiği için,

kalpten dışarı doğru hareket eden elektriğin büyük bir kısmı, kalbin bir bölümünden diğerine perikard sıvısından geçerek iletilir. Bunun için perikard sıvısı, kalbin meydana getirdiği elektrik potansiyellerine "kısa devre" yaptırarak, vücudun dış yüzeylerine ulaşan elektrokardiyografi voltajlarını azaltır. *Plevrada sıvı toplanması* da daha az derecede olmakla beraber, kalbin etrafındaki elektriğe "kısa devre" yaptırarak vücut yüzeyindeki ve EKG'lerdeki voltajları azaltır.

Pulmoner amfizem perikardda sıvı toplanmasından farklı bir yolla elektrokardiyografi potansiyellerini azaltabilir. Pulmoner amfizemde elektrik akımının akciğerler boyunca iletilmesi belirgin olarak baskılanır. Çünkü akciğerlerde aşırı miktarda hava vardır. Ayrıca göğüs kafesi genişlemiştir ve akciğerler kalbi normalden daha fazla sarma eğilimdedir. Dolayısıyla akciğerler, elektrik voltajının kalpten vücut yüzeyine yayılmasını engelleyen bir yalıtkan gibi davranırlar. Bu da çeşitli derivasyonlardaki elektrokardiyografi voltajlarının azalmasına neden olur.

UZAMIŞ VE GARİP BİÇİMLİ QRS KOMPLEKSLERİ

KALP HİPERTROFİSİ VEYA DİLATASYONU QRS KOMPLEKSLERİNİ UZATIR

Depolarizasyon ventriküller boyunca yayılmaya devam ettikçe, yani ventriküllerin bir kısmı depolarize olup bir kısmı hala polarize kaldıkça, QRS kompleksi de devam eder. Dolayısıyla uzamış QRS kompleksinin nedeni daima, uyarının ventriküller boyunca *iletisinin uzun sürmesidir.* Bu tür uzamalar çoğu zaman ventriküllerin birinde veya her ikisinde hipertrofi veya dilatasyon meydana geldiğinde, uyarının daha uzun bir yol katetmek zorunda kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Normal QRS kompleksi 0,06 - 0,08 saniye sürer. Sol veya sağ ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonunda ise QRS kompleksi 0,09 - 0,12 saniyeye kadar uzayabilir.

PURKİNJE SİSTEMİNDEKİ BLOK QRS KOMPLEKSİNİ UZATIR

Purkinje liflerinde blok meydana geldiğinde, kalp uyarısının Purkinje sistemi yerine ventrikül kasları aracılığı ile iletilmesi gerekir. Bu da uyarının ileti hızını yaklaşık olarak normalin üçte biri kadar yavaşlatır. Dolayısıyla eğer dallardan birinde tam blok meydana gelirse, QRS kompleksinin süresi genellikle 0,14 saniyeye kadar veya daha fazla uzar.

Bir QRS kompleksi 0,09 saniyeden daha uzun sürerse, genellikle olağandışı bir uzama olduğu kabul edilir. 0,12 saniyeden daha uzun sürdüğünde ise, **Şekil 12-14** ve **12-15**'deki dal bloğuna ait EKG'lerde de görüldüğü gibi, uzama ventrikülün ileti sisteminin herhangi bir yerinde meydana gelen patolojik bir bloğa bağlıdır.

GARİP QRS KOMPLEKSLERİNE NEDEN OLAN DURUMLAR

Garip şekilli QRS kompleksleri çoğunlukla iki duruma bağlıdır: (1) Ventrikül sisteminin çeşitli alanlarında kalp kasının hasar görmesinin ardından kasın yerini nedbe dokusunun alması, (2) Uyarıların Purkinje sisteminde iletilmesi sırasında çok sayıda küçük yerel blokların meydana gelmesidir. Kalp uyarısının iletiminin buna bağlı olarak düzensizleşmesi, voltajlarda ani kaymalara ve eksen sapmalarına neden olur. Bu da sıklıkla **Şekil 12-14**'de de görüldüğü gibi, bazı elektrokardiyografi derivasyonlarında iki, hatta üç tepe oluşturur.

ZEDELENME AKIMI

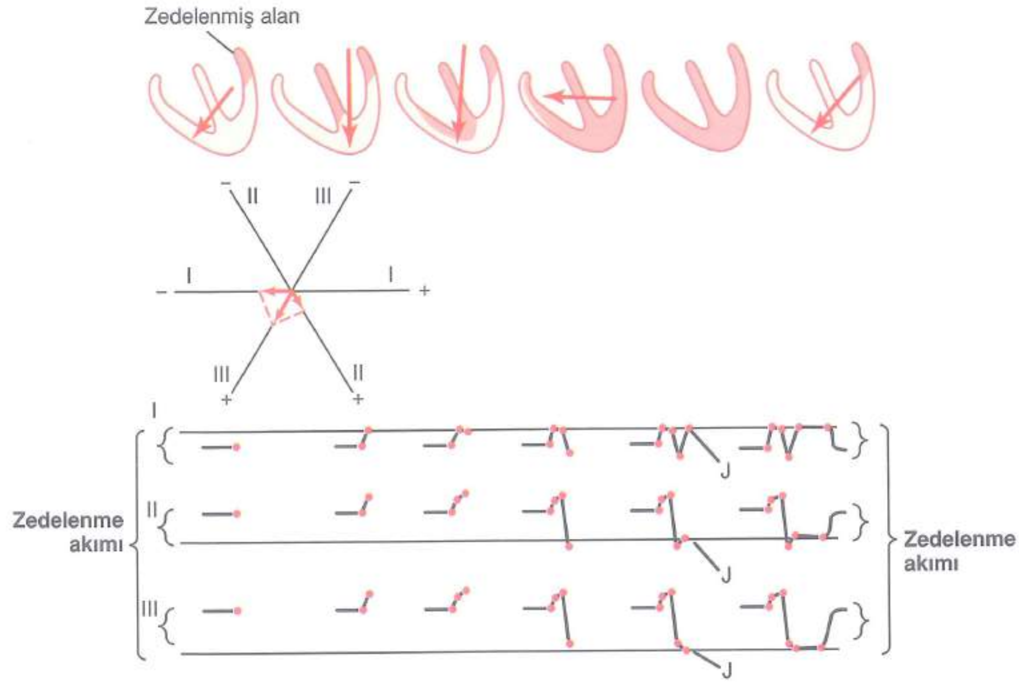
Pekçok farklı kalp bozukluğu, özellikle de kalp kasında hasar yapanlar, çoğu zaman kalbin bir bölümünün, kısmen veya tamamen, *sürekli depolarize kalmasına* neden olurlar. Bu durumda, patolojik olarak depolarize olmuş alanlar ile normal polarize alanlar arasında akım oluşur. Buna *zedelenme akımı* denilir. *Kalbin zedelenmiş alanlarının depolarize oldukları için negatif olduklarına ve çevre sıvılara negatif yükler yaydıklarına, kalbin geri kalanının ise nötr ya da pozitif olduğuna özellikle dikkat ediniz.*

Zedelenme akımına neden olabilecek bazı bozukluklar şunlardır: (1) *Mekanik travma* zarları o derece geçirgen halde tutar ki, tam repolarizasyon gerçekleşemez. (2) Kas zarlarına zarar veren *enfeksiyon* süreçleri. (3) *Kasta yerel iskemi alanları meydana getiren koroner tıkanma,* kalpte zedelenme akımının, en sık rastlanan nedenidir. İskemi sırasında, koroner kan akımından kalp kasına normal zar polaritesini devam ettirmesine yetecek kadar besin maddesi taşınamaz.

ZEDELENME AKIMININ QRS KOMPLEKSİNE ETKİSİ

Şekil 12-17'de, sol ventrikül tabanındaki küçük bir alanda, yeni bir infarktüs (koroner kan akımı kaybı) meydana gelmiştir. Dolayısıyla, T-P aralığı sırasında -yani normal ventrikül kası tümüyle polarize iken- sol ventrikülün tabanındaki infarktüslü alandan, ventriküllerin geri kalan kısmına doğru olağandışı bir *negatif akım* hareketi olur.

Bu "zedelenme akımı"nın vektörü, **Şekil 12-17**'deki birinci kalpte görüldüğü gibi, yaklaşık 125 derece yönünde olup, vektörün tabanı yani *negatif ucu* zedelenmiş kasa doğrudur. Şeklin alt kısımlarında görüldüğü gibi, QRS kompleksi başlamadan önce, *bu vektör I.*



Şekil 12-17. Zedelenme akımının elektrokardiyograma etkisi.

derivasyonda sıfır potansiyel çizgisinin altında bir başlangıç kaydına neden olur. Çünkü zedelenme akımının I. derivasyondaki izdüşüm vektörü, I. derivasyonun ekseninin negatif ucuna doğru işaret eder. II. derivasyonda ise, kayıt çizginin üzerindedir, çünkü izdüşüm vektörü II. derivasyonun pozitif terminalini işaret etmektedir. III. derivasyonda akımın izdüşüm vektörü III. derivasyonun pozitif terminali ile aynı yöndedir; böylece kayıt pozitiftir. Dahası, zedelenme akımının vektörü neredeyse tamamen III. derivasyonun ekseni ile aynı yönde uzandığı için, III. derivasyondaki zedelenme akımının voltajı I. ve II. derivasyonların voltajından çok daha büyüktür.

Bundan sonra kalpte normal depolarizasyon olayı devam ederken, önce septum depolarize olur ve depolarizasyon aşağıya apekse ve geriye ventriküllerin tabanına doğru yayılır. Ventriküllerin tamamen depolarize olan en son kısmı sağ ventrikülün tabanıdır. Çünkü sol ventrikülün tabanında daha önceden tam ve kalıcı depolarizasyon gerçekleşmiştir. Vektör aracılığıyla değerlendirme yapılırsa, ventriküller boyunca ilerleyen depolarizasyon dalgasının meydana getirdiği EKG'nin peşpeşe olan basamakları, **Şekil 12-17**'nın alt kısmında görüldüğü gibi, çizim haline getirilebilir.

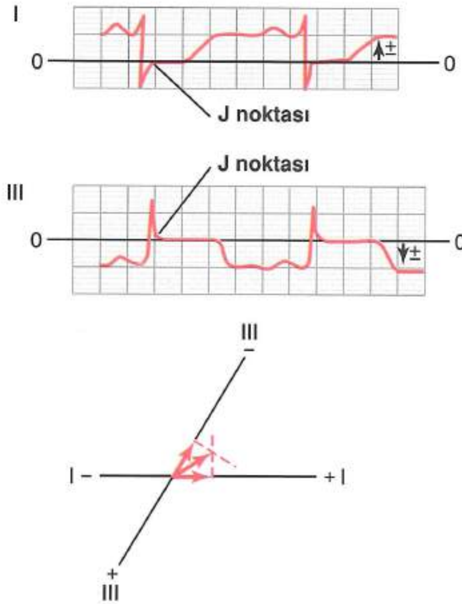
Depolarizasyon olayının sonunda, (**Şekil 12-17**'nin sondan bir önceki evresinde görüldüğü gibi) kalp tamamen depolarize olduğunda, bütün ventrikül kası negatif durumdadır. Dolayısıyla, EKG'nin bu anında, ventrikül kası etrafında hiçbir akım hareketi olmaz. Çünkü şimdi hem zedelenmiş kalp kası hem de kasılabilen kas depolarize olmuşlardır.

Bunu izleyen repolarizasyon sırasında, sol ventrikülün zedelenmiş tabanındaki kalıcı depolarizasyon alanı hariç, kalbin tamamı repolarize olur. Bu nedenle repolarizasyon, **Şekil 12-17**'de en sağda dikkati çekeceği üzere, her derivasyonda zedelenme akımının yeniden belirmesine neden olur.

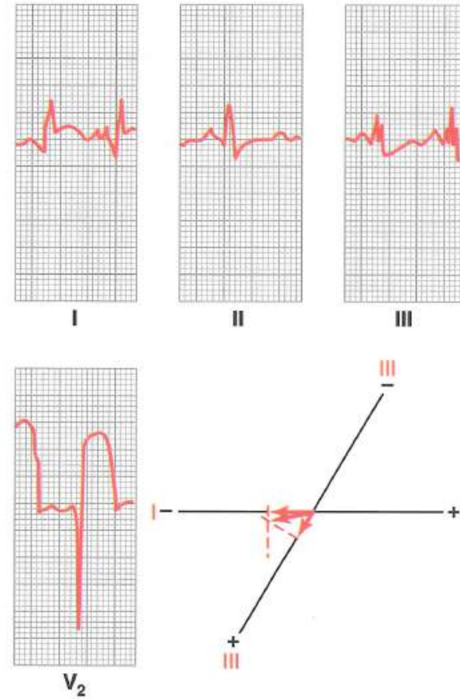
J NOKTASI-ZEDELENME AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN SIFIR REFERANS POTANSİYELİ

EKG kaydı için kullanılan elektrokardiyografi makinalarının, kalbin etrafında hiçbir akım hareketinin olmadığı anı belirleyebileceği düşünülebilir. Fakat vücutta, "deri potansiyelleri"nden ve vücudun farklı bölümlerindeki iyon yoğunluklarının farklı oluşundan kaynaklanan akımlar gibi, pekçok başıboş akım vardır. Dolayısıyla her iki kola veya bir kol ve bir bacağa elektrotlar bağlandığında, bu başıboş akımlar EKG'de sıfır referans seviyesinin önceden belirlenmesini imkansız kılar.

Bu nedenlerle, sıfır potansiyel seviyesini belirlemek için şu yöntem kullanılmalıdır: *Depolarizasyon dalgasının kalp boyunca yayılmasını tamamladığı an, QRS kompleksinin bitişindeki nokta ile belirlenir.* Tam bu noktada, hem hasarlanmış hem de normal bölümler dahil olmak üzere ventriküllerin bütün bölümleri depolarize olmuştur; öyle ki kalbin etrafında hiçbir akım hareketi yoktur. Bu noktada zedelenme akımı bile kaybolur. Dolayısıyla, elektrokardiyogramın bu andaki potansiyeli sıfır voltajdadır. **Şekil 12-18**'de gösterilen bu nokta, EKG'de "J noktası" olarak bilinir.



Şekil 12-18. I. ve II. derivasyonları gösteren elektrokardiyogramın sıfır referans potansiyeli olarak J noktası. Ayrıca zedelenme akımının eksenini çizmek için yöntem de gösterilmiştir (en altta).



Şekil 12-19. *Akut ön duvar* infarktüsünde zedelenme akımı. V_2 derivasyonundaki belirgin zedelenme potansiyeline dikkat ediniz.

Zedelenme akımının neden olduğu zedelenme potansiyelinin elektriksel eksenini değerlendirmek için, EKG'de her derivasyon için J noktasının seviyesinden geçen yatay bir çizgi çizilir. Bu yatay çizgi EKG'de *sıfır potansiyel seviyesidir.* Zedelenme akımının neden olduğu bütün potansiyeller bu çizgiye göre ölçülmelidir.

Zedelenme Potansiyelinin Ekseni Çizilirken J Noktasından Faydalanılması. **Şekil 12-18**'deki zedelenmiş bir kalpten alınan EKG'ler I. ve III. derivasyonlardan kaydedilmiş olup, her ikisinde de zedelenme potansiyelleri görülmektedir. Başka bir deyişle, bu EKG'lerin her ikisinde de J noktaları, T-P dilimi ile aynı çizgi üzerinde değildir. Her iki kayıtta da J noktasından geçecek şekilde çizilmiş olan yatay bir çizgi sıfır voltaj seviyesini temsil eder. Zedelenme akımının her derivasyondaki voltajı, EKG'nin P dalgasının hemen başındaki voltajı ile J noktasında belirlenen sıfır voltaj potansiyeli arasındaki farka eşittir. I. derivasyonda zedelenme potansiyelinin kaydedilen voltajı, sıfır potansiyel seviyesinin üzerindedir; dolayısıyla da pozitiftir. Diğer yandan, III. derivasyonda zedelenme potansiyeli sıfır voltaj seviyesinin altındadır; dolayısıyla da negatiftir.

Şekil 12-18'in alt kısmında, zedelenme potansiyelinin I. ve III. derivasyonlardaki voltajları, bu derivasyonların koordinatları üzerinde işaretlenmiş ve bütün ventrikül kütlesi için zedelenme potansiyelinin sonuç vektörü, daha önce anlatılmış olan yöntemle belirlenmiştir. Bu örnekte zedelenme akımının vektörü, ventriküllerin sağ tarafından sola ve hafifçe yukarı doğru uzanır; ekseni yaklaşık -30 derecedir. Zedelenme akımının vektörü doğrudan ventriküller üzerine yerleştirildiğinde, *vektörün negatif ucu ventriküllerin kalıcı biçimde depolarize olmuş "zedelenmiş" alanına doğru işaret eder.* **Şekil 12-18**'deki örnekte hasarlı alan sağ ventrikülün yan duvarındadır.

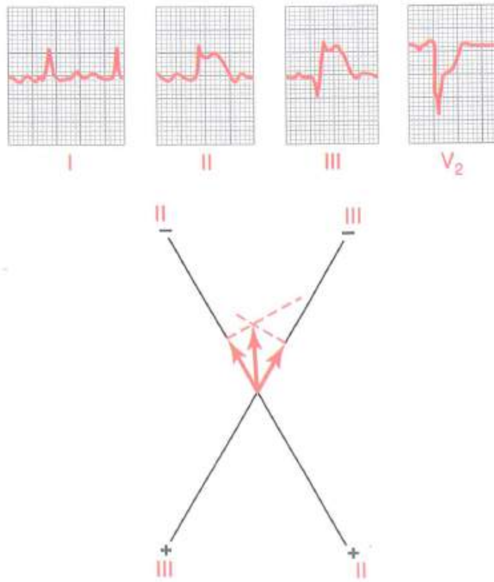
Bu değerlendirme oldukça karmaşıktır. Ancak öğrenciler burayı tümüyle kavrayıncaya kadar tekrar tekrar çalışmalıdır. Elektrokardiyografinin değerlendirilmesinde bu kavramlardan daha önemlisi yoktur.

ZEDELENME POTANSİYELİNİN BİR NEDENİ OLARAK KORONER İSKEMİ

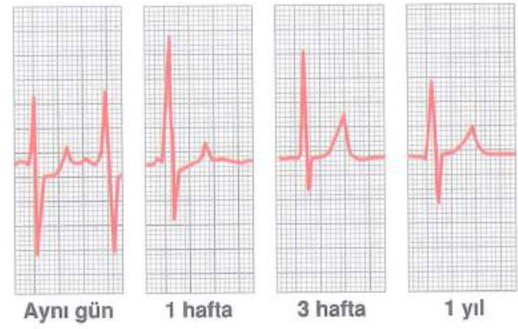
Kalp kasına giden kan akımının yetersiz olması üç nedenle kasın metabolizmasını baskılar. Bunlar (1) oksijenin yokluğu, (2) aşırı miktarlarda karbondioksit birikimi ve (3) yeterli besinin olmayışıdır. Buna bağlı olarak, şiddetli miyokard iskemisi olan alanlarda zarlar repolarize olamaz. Çoğu zaman kalp kası ölmez; çünkü kan akımı zarların repolarizasyonu için yetersiz olsa bile kasın canlılığını sürdürmesi için yeterlidir. Bu durum sürdükçe, her kalp döngüsünün diyastol bölümü (T-P bölümü) sırasında zedelenme potansiyelinin akımı devam eder.

Koroner tıkanmadan sonra kalp kasında aşırı iskemi meydana gelir ve **Şekil 12-19** ve **12-20**'de gösterildiği gibi, kalp atımlarının arasındaki T-P aralığı sırasında ventriküllerin infarktüs alanından dışarı doğru kuvvetli bir zedelenme akımı olur. Bu nedenle, akut koroner trombozundan sonra kaydedilen EKG'lerin en önemli tanısal bulgularından biri zedelenme akımıdır.

Akut Ön Duvar İnfarktüsü. **Şekil 12-19**'da, akut ön duvar kalp infarktüsü geçirmiş bir hastadan kaydedilen, üç standart bipolar ekstremite derivasyonuna ve bir göğüs derivasyonuna (V_2) ait EKG görülmektedir. Bu EKG'nin en önemli tanısal bulgusu, göğüs derivasyonu V_2'deki



Şekil 12-20. *Akut arka duvar, apeks infarktüsünde zedelenme potansiyeli.*



Şekil 12-21. *Orta derecedeki arka duvar infarktüsünden* sonra, miyokard iyileşirken infarktüs sonrası birinci günde mevcut olan ve 1 hafta sonra hala hafifçe var olan zedelenme potansiyelinin kaybolduğu gösterilmiştir.

yoğun zedelenme potansiyelidir. Bu EKG'nin J noktasından geçen bir sıfır potansiyel çizgisi çizilirse, T-P aralığında kuvvetli bir *negatif zedelenme* potansiyeli bulunur. Bu da kalbin ön kısmı üzerindeki göğüs elektrodunun kuvvetli bir negatif potansiyel alanı içerisinde olduğu anlamına gelir. Diğer bir deyişle, zedelenme potansiyelinin vektörünün negatif ucu göğüs duvarına karşıdır. Bu demektir ki, zedelenme akımı ventriküllerin ön duvarından yayılmaktadır ve bu durumun teşhisi *ön duvar infarktüsüdür.*

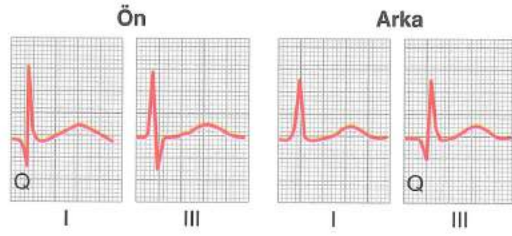
I. ve III. derivasyonlardaki zedelenme akımları değerlendirildiğinde, zedelenme potansiyelinin I. derivasyonda negatif bir potansiyele, III. derivasyonda ise pozitif bir potansiyele neden olduğu bulunur. Bu demektir ki, kalpteki zedelenme potensiyelinin sonuç vektörü yaklaşık +150 derece olup, vektörün negatif ucu sol ventriküle, pozitif ucu ise sağ ventriküle doğru işaret eder. Bunun için bu EKG'deki zedelenme akımı, kalbin ön duvarının yanısıra, daha çok sol ventrikülden geliyor gibi görünmektedir. Dolayısıyla, bu ön duvar infarktüsünün, olasılıkla sol koroner arterin ön inen dalının trombozuna bağlı olarak meydana geldiği sonucuna varılabilir.

Arka Duvar İnfarktüsü. Şekil 12-20'de arka duvar infarktüsü geçirmiş bir hastanın üç standart bipolar ekstremite derivasyonu ve bir göğüs derivasyonu (V_2) görülmektedir. Bu EKG'nin de başlıca tanısal özelliği göğüs derivasyonundadır. Bu derivasyonun J noktasından geçen bir sıfır potansiyel başlangıç çizgisi çizilirse, T-P aralığı sırasında zedelenme akımının potansiyelinin pozitif olduğu açıkça görülür. Bu demektir ki, vektörün pozitif ucu göğüs duvarında, negatif ucu (hasarlı uç) ise göğüs duvarından uzaktadır. Diğer bir deyişle, zedelenme akımı ön göğüs duvarının aksi yönündeki kalbin arkasından gelmektedir. Bu da, bu tip EKG'nin arka duvar infarktüsünün tanısı için temel olmasının nedenidir.

Şekil 12-20'deki II. ve III. derivasyonların zedelenme potansiyelleri değerlendirildiğinde, her ikisindeki zedelenme potansiyelinin de negatif olduğu açıkça görülür. Şekildeki gibi vektör aracılı değerlendirme yapılırsa, zedelenme potansiyelinin vektörünün yaklaşık - 95 derece olup, vektörün negatif ucunun aşağı, pozitif ucunun ise yukarı doğru işaret ettiği bulunur. Göğüs derivasyonu, infarktüsün kalbin arka duvarında, II. ve III. derivasyonların zedelenme potansiyelleri ise infarktüsün kalbin apeks bölümünde olduğunu düşündürdüğü için, bu infarktüsün sol ventrikülün arka duvarında ve apekse yakın olduğundan şüphelenilmelidir.

Kalbin Diğer Bölümlerinde İnfarktüs. Ön ve arka duvar infarktüslerinin tartışmaları sırasında daha önce anlatılan işlemlerin aynısı uygulanarak, kalbin hangi bölümünü etkilemiş olursa olsun, zedelenme akımı yayan her infarktüs alanının yerini belirlemek mümkündür. Bu tür vektör aracılı değerlendirmeler yapılırken, *zedelenme potansiyelinin vektörünün pozitif ucunun normal kalp kasına doğru, negatif ucunun ise kalbin zedelenme akımını yayan hasarlı kısmına doğru işaret ettiği hatırlanmalıdır.*

Akut Koroner Trombozunun İyileşmesi. Şekil 12-21'deki V_3 göğüs derivasyonu, akut arka duvar infarktüslü bir hastanın EKG'sinde infarktüsün meydana geldiği günde, 1 hafta sonra, 3 hafta sonra ve 1 yıl sonra oluşan değişiklikleri göstermektedir. Zedelenme potansiyelinin akut infarktüsten hemen sonra kuvvetli olduğu (T-P segmenti S-T segmentine göre pozitif yönde yer değiştirmiştir), fakat yaklaşık 1 hafta sonra belirgin derecede azaldığı ve 3 hafta sonra da kaybolduğu bu EKG'de görülebilir. Bundan sonraki 1 yıl içerisinde EKG pek fazla değişmez. Yeni *kollateral koroner kan akımı* infarktüslü alanın çoğuna uygun miktarda beslenmeyi yeniden sağlamakta yeterli olduğunda, orta derecedeki akut kalp infarktüsünden sonra iyileşme genellikle bu şekilde olur.



Şekil 12-22. Bir yıl önce meydana gelen ön ve arka duvar infarktüslerinin elektrokardiyogramları. Ön duvar infarktüsünde I. derivasyonda bir Q dalgası ve *arka duvar infarktüsünde* ise III. derivasyonda bir Q dalgası görülmektedir.

Koroner infarktüslü bazı hastalarda infarktüslü alanda, yeterli miktarda koroner kan akımı asla yeniden gelişmez. Sıklıkla kalp kasının bir kısmı ölür, fakat kalp kası ölmezse iskemi devam ettiği sürece özellikle de kalbi aşırı yükleyen egzersizler sırasında, zedelenme potansiyeli göstermeye devam eder.

İyileşmiş Eski Miyokard İnfarktüsü. **Şekil 12-22**'de I. ve III. derivasyonların *ön* ve *arka infarktüslerin* akut dönemlerinden yaklaşık 1 yıl sonraki görünümleri, gösterilmiştir. Bu kayıtlar, bu tür iyileşmiş miyokard infarktüslerinde QRS komplekslerinin "ideal" denilebilecek şekillerini göstermektedir. Ön infarktüste, sol ventrikülün ön duvarının kas kütlesinde meydana gelen kayıp nedeni ile, I. derivasyonun QRS kompleksinin başlangıcında genellikle bir Q dalgası belirir. Arka infarktüste ise, ventrikülün arka apeks bölümündeki kas kaybına bağlı olarak, III. derivasyonda QRS kompleksinin başlangıcında bir Q dalgası belirir.

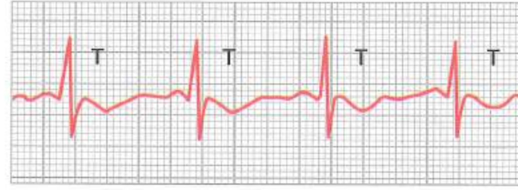
Elbette ki bu şekiller eski ön ve arka kalp infarktüsü vakalarının hepsinde gözlenmez. Yerel kas kayıpları ve kalp sinyal iletiminde lokal kesinti noktaları garip QRS şekillerine (örneğin özellikle belirgin Q dalgaları) voltaj azalmasına ve QRS'te uzamaya neden olur.

Angina Pektoris'te Zedelenme Akımı. "Angina pektoris" üst göğüs kafesinin pektoral bölgelerinde hissedilen kalp ağrısıdır. Bu ağrı çoğunlukla boyuna ve sol koldan aşağıya doğru yayılır. Ağrının nedeni kalbin orta dereceli iskemisidir. Genellikle hasta sakinken ağrı hissetmez; fakat kalbini aşırı çalıştırdığı an ağrı başlar.

Şiddetli angina pektoris sırasında çoğunlukla EKG'de bir zedelenme potansiyeli meydana gelir. Çünkü koroner yetersizlik, artık diyastol sırasında kalbin bazı bölgelerinin yeterince repolarize olmasını engelleyecek kadar artmıştır.

T DALGASI ANORMALLİKLERİ

T dalgasının normalde bütün standart bipolar ekstremite derivasyonlarında pozitif olduğu ve bu durumun, apeksin ve ventriküllerin dış yüzeylerinin, ventriküllerin iç yüzeylerinden daha önce repolarize olmasına bağlı olduğu bu bölümde daha önce belirtilmişti. Repolarizasyon olağan sıralama ile gerçekleşmezse, olağandışı T dalgaları meydana gelir. Çeşitli etkenler repolarizasyonun sıralamasını değiştirebilir.



Şekil 12-23. Ventriküllerin tabanındaki hafif iskemiye bağlı ters dönmüş T dalgaları.

DEPOLARİZASYON DALGASININ YAVAŞ İLETİLMESİNİN T DALGASININ ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ

Şekil 12-14'e geri dönüp, QRS kompleksinin belirgin biçimde uzamış olduğuna dikkat ediniz. Bu uzamanın nedeni, sol dal bloğuna bağlı olarak *sol ventrikülde iletinin gecikmesidir.* Bu ileti gecikmesi nedeniyle, sol ventrikül, sağ ventrikül depolarize olduktan yaklaşık 0,08 saniye sonra depolarize olur. Bu da *sola doğru* kuvvetli bir ortalama QRS vektörü oluşturur. Sağ ve sol ventritül kütlelerinin cevapsız dönemleri birbirlerinden çok farklı değildir. Dolayısıyla, sağ ventrikül sol ventrikülden çok daha önce repolarize olmaya başlar. Bu da, T dalgası sırasında sağ ventrikülde pozitifliğe ve sol ventrikülde negatifliğe neden olur. Diğer bir deyişle, T dalgasının ortalama ekseni *sağa doğru* sapar, ki bu aynı EKG'deki QRS kompleksinin ortalama elektriksel ekseninin tersidir. Depolarizasyon uyarısının ventriküller boyunca iletilmesi çok gecikirse, T dalgası hemen daima QRS kompleksi ile ters polaritede meydana gelir.

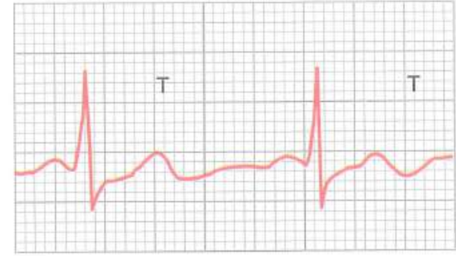
VENTRİKÜL KASININ BAZI KISIMLARINDA DEPOLARİZASYONUN KISALMASI ANORMAL T DALGALARINA NEDEN OLABİLİR

Ventriküllerin tabanının depolarizasyon süresinde anormal bir kısalma meydana gelirse, yani aksiyon potansiyeli kısalmış ise, ventriküllerin repolarizasyonu normalde olduğu gibi apekste başlamayacaktır. Bunun yerine, ventriküllerin tabanı apeksten daha önce repolarize olacak ve her zamankinin tersine, repolarizasyon vektörü apeksten kalbin tabanına doğru yönelecektir. Buna bağlı olarak, üç standart derivasyondaki T dalgaları da, her zamanki gibi pozitif değil negatif olacaktır. Kalbin apeksteki kasının depolarizasyon süresinin kısalması gibi basit bir olay bile, T dalgasında belirgin değişikliklere, hatta **Şekil 12-23**'de görüldüğü gibi bütün polaritenin değişmesine neden olabilir.

Kalp kasında depolarizasyon süresinin kısalmasının, en sık sebebi *hafif iskemidir*, çünkü bu durum potasyum kanallarından geçen akımda artışa sebep olur. İskemi kalbin yalnızca bir alanında meydana geldiğinde, bu alanın depolarizasyon süresi diğer bölümlerdekine kıyasla çok fazla kısalır. Sonuç olarak T dalgasında belirli değişiklikler meydana gelebilir. İskemi, kronik ilerleyici koroner tıkanmaya, akut koroner tıkanmaya veya egzersiz sırasında meydana gelen göreceli koroner yetmezliğine bağlı olabilir.

Hafif koroner yetmezliğini tespit etmenin bir yolu, hastaya egzersiz yaptırırken EKG kaydedip T dalgasında değişiklik meydana gelip gelmediğine bakmaktır. T dalgasındaki değişikliklerin özgün olması gerekmez. Çünkü, herhangi bir derivasyonun T dalgasındaki herhangi bir değişiklik -örneğin, ters dönme veya iki evreli (bifazik) bir dalga-, çoğu zaman ventrikül kasının bir parçasının depolarizasyon süresinin kalbin geri kalan bölümüne kıyasla farklı olduğuna ve bunun nedeninin de olasılıkla hafif ya da orta derecede koroner yetmezliğine bağlı olduğuna dair yeterli bir delildir.

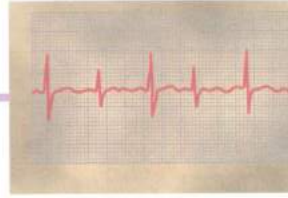
Dijitalin T Dalgasına Etkisi. Bölüm 22'de tartışıldığı gibi, dijital koroner yetmezlikte kalp kasının kasılma kuvvetini artırmak amacı ile kullanılabilen bir ilaçtır. Fakat dijital aşırı dozda verildiğinde, kalbin bir bölümünün depolarizasyon süresi, diğer bölümlerine oranla çok daha fazla artabilir. Sonuç olarak, elektrokardiyografi derivasyonlarının birinde veya daha fazlasında, T dalgasının ters dönmesi veya iki evreli (bifazik) T dalgaları gibi özgül olmayan değişiklikler meydana gelebilir. Aşırı dijital kullanımına bağlı iki evreli bir T dalgası **Şekil 12-24**'te gösterilmiştir. Dijital kullanımı sırasında T dalgasında meydana gelen değişiklikler, dijital zehirlenmesinin en erken bulgularıdır.



Şekil 12-24. *Dijital zehirlenmesine* bağlı iki evreli bir T dalgası.

Kaynaklar

Bölüm 13'ün kaynaklarına bakınız.



BÖLÜM 13

Kalp Aritmileri ve Elektrokardiyografiye Dayalı Yorumları

En belirgin kalp işlevi aksaklıklarının bir kısmı kalbin ritminin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Örneğin, bazen atriyumların atımı ventriküllerin atımı ile uyum içinde olmaz; öyle ki atriyumlar ventriküller için öncül pompa fonksiyonlarını artık yerine getiremezler.

Bu bölümün amacı, sık rastlanan kalp aritmilerinin fizyolojisini ve bunların kalbin pompa işlevi üzerine etkileri ile elektrokardiyografi ile nasıl teşhis edildiklerini tartışmaktır. Kalp aritmilerinin başlıca nedenleri, kalbin ritim ve ileti sisteminde meydana gelen aşağıdaki bozukluklardan genellikle biri veya birkaçının birleşimidir:

- Uyarı odağının anormal ritim göstermesi
- Uyarı odağının sinüs düğümünden kalbin bir başka yerine kayması
- Uyarının kalp boyunca iletilmesinin değişik noktalarında bloke olması
- Kalpte uyarı iletiminin anormal yollar izlemesi
- Kalbin hemen her yerinde kendiliğinden anormal uyarıların doğması

ANORMAL SİNÜS RİTİMLERİ

TAŞİKARDİ

Kalp hızının artması anlamına gelen "taşikardi" terimi, erişkin bir bireyde genellikle kalbin dakikada 100'ün üzerinde olan atımı durumunu tanımlar. **Şekil 13-1**'de taşikardili bir hastadan kaydedilmiş bir elektrokardiyogram görülmektedir. Bu EKG, QRS komplekslerinin arasındaki zaman aralıklarından belirlenen ve dakikada 72 atım olması gerekirken, dakikada yaklaşık 150 atım olarak belirlenen kalp atım hızı dışında normaldir.

Taşikardinin bazı nedenleri arasında vücut sıcaklığının artışı, kalbin sempatik sinirler tarafından uyarılması ve kalbin zehirlenme durumları vardır.

Yaklaşık 40,5°C vücut sıcaklığına kadar, vücut sıcaklığında meydana gelen her bir santigrat derece yükselme, kalp hızında dakikada yaklaşık 18 atımlık bir artışa neden olur. 40,5°C'nin üzerinde ise, ateşin kalp kasını giderek zayıflatmasına bağlı olarak kalp hızı azalabilir. Sıcaklık yükselmesine bağlı olarak sinüs düğümünün metabolik hızında meydana gelen artış, düğümün uyarılabilirliğini ve ritminin hızını doğrudan artıracağından, ateş taşikardiye neden olur.

Bu kitabın pek çok yerinde tartışıldığı gibi, çeşitli etkenler sempatik sinir sisteminin kalbi uyarmasına neden olabilir. Örneğin, bir hasta aşırı kan kaybına maruz kaldığında, kalbin sempatik refleks yolla uyarılması kalp hızını çoğu kez dakikada 150 ile 180 atıma kadar artırır.

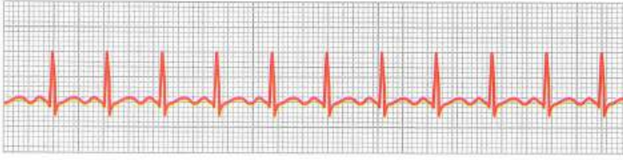
Miyokardın basitçe zayıflaması genellikle kalp hızını artırır. Çünkü zayıflayan kalp arter sistemine normal miktarda kan pompalayamaz. Böylece kan basıncında gerçekleşecek düşüş, kalp hızını artıracak sempatik refleksleri başlatır.

BRADİKARDİ

Kalp hızının yavaşlaması anlamına gelen "bradikardi" terimi, genellikle dakikada 60 atımdan daha düşük hızları tanımlar. Bradikardi, **Şekil 13-2**'deki EKG'de gösterilmiştir.

Atletlerde Bradikardi. İyi düzeyde antrenmanlı bir atletin kalbi, normal bir insanın kalbine kıyasla daha büyük ve oldukça kuvvetlidir. Bu da atletin kalbinin, istirahat dönemlerinde bile her atımda daha büyük bir atım hacmini pompalamasını sağlar. Atlet istirahatta iken, her atımla birlikte arter ağına pompalanan aşırı miktardaki kanın dolaşımın geribildirim reflekslerini veya diğer etkileri harekete geçirmesi, bradikardiye neden olur.

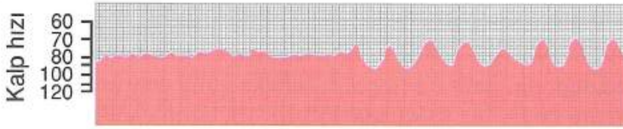
Vagusun Uyarılmasına Bağlı Bradikardi. Vagus sinirinin uyarılmasına neden olan herhangi bir dolaşım refleksi, kalpteki vagusun uçlarından asetilkolin serbestlenmesine yol açarak parasempatik bir etki oluşturur. Bunun en çarpıcı örneği, *karotis sinüs sendromu* olan hastalarda gözlenir. Bu hastalarda, karotis arteri duvarlarının karotis sinüs bölgesinde yer alan basınç reseptörleri (baroreseptörler) aşırı derecede duyarlıdır. Bundan dolayı, boyun üzerine dışarıdan uygulanan hafif bir basınç bile kuvvetli bir baroreseptör refleksine neden olarak kalpte, aralarında aşırı bir bradikardinin de yer aldığı, şiddetli vagus-asetilkolin aracılı etkilere yol açar. Gerçekten de, bu refleks bazen kalbi 5-10 saniye durduracak kadar kuvvetlidir.



Şekil 13-1. Sinüs taşikardisi (I. derivasyon).



Şekil 13-2. Sinüs bradikardisi (III. derivasyon).



Şekil 13-3. Kardiyotakometre ile kaydedilmiş sinüs aritmisi. Soldaki kayıt kişi normal solunum yaparken, sağdaki ise derin solunum yaparken alınmıştır.

SİNÜS ARİTMİSİ

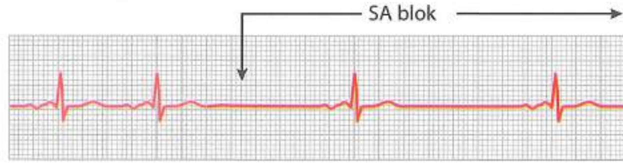
Şekil 13-3'ün, ilk kısmında normal solunum sırasında ve devamında (kaydın ikinci bölümünde) derin solunum sırasında kalp hızının *kardiyotakometre* ile kaydı görülmektedir. Kardiyotakometre, *ardışık dikensi dalgaların yükseklikleri* aracılığı ile EKG'de iki QRS kompleksinin arasındaki süreyi kaydeden bir cihazdır. Şekildeki kayıtta, sakin solunum sırasında, kalp hızının yaklaşık %5 oranından daha fazla bir artma ve azalma göstermediğine dikkat ediniz (kaydın sol yarısı). Ardından, *derin solunum sırasında*, kalp hızı her bir solunum döngüsü ile beraber, %30'a varan bir oranda artış ve azalma göstermektedir.

Sempatik ve parasempatik sinirlerin kalbin sinüs düğümüne ulaşan sinyallerinin kuvvetini değiştiren çok sayıdaki dolaşımsal durumlardan herhangi biri sinüs aritmisine neden olabilir. **Şekil 13-3**'de gösterilen, "solunuma bağlı" sinüs aritmisi, başlıca medulladaki solunum merkezinin sinyallerinin, solunumun inspirasyon ve ekspirasyon evreleri sırasında, komşu vazomotor merkeze doğru "taşmalarına" bağlıdır. Taşan sinyaller, sempatik sinirler ve vagus siniri aracılığı ile kalbe iletilen uyarıların sayısında birbirini takip eden artış ve azalmalara neden olur.

KALP UYARILARININ KALBİN KENDİ İLETİ YOLLARINDA ENGELLENMESİNE BAĞLI RİTİM BOZUKLUKLARI

SİNOATRİYAL BLOK

Nadir durumlarda, sinüs düğümünün uyarısı atriyum kasına geçemeden kesintiye uğrar. **Şekil 13-4**'te P



Şekil 13-4. Sinoatriyal (SA) düğüm bloğu ve blok sırasında A-V düğüm kaynaklı ritim (III. derivasyon).

dalgalarının aniden son bulması ile gösterilen bu olay, atriyumların durmasına neden olur. Ancak, ventriküller yeni bir ritim geliştirirler. Bu ritmin uyarısı genellikle spontan olarak atriyoventriküler (A-V) düğümden kaynaklanır; böylece, ventriküllerin QRS-T kompleksinin yavaşlaması dışında hiçbir değişim meydana gelmez.

ATRİYOVENTRİKÜLER BLOK

Uyarıların normalde atriyumlardan ventriküllere tek geçiş yolu, *His demeti* olarak da bilinen *A-V demetidir.* Uyarının bu demetteki iletim hızını azaltabilen veya uyarıyı tamamen engelleyen durumlar şunlardır:

1. *A-V düğümünün veya A-V demeti liflerinin iskemisi* sıklıkla atriyumlardan ventriküllere iletimi geciktirir veya keser. Miyokard iskemisine neden olabilen koroner yetmezlik, benzer şekilde A-V düğümünde ve demetinde de iskemiye neden olabilir.
2. Skar dokusunun veya kalbin kalsifiye bölümlerinin *A-V demetine bası* yapması, atriyumlardan ventriküllere iletimi baskılayabilir veya kesebilir.
3. *A-V düğümünün veya A-V demetin inflamasyonu* atriyumlardan ventriküllere iletimi baskılayabilir. İnflamasyon sıklıkla difteri veya ateşli romatizma gibi farklı tip miyokarditlere bağlıdır.
4. *Kalbin vagus sinirleri ile aşırı uyarılması* nadir durumlarda uyarının A-V düğümünden iletimini engeller. Bu tür vagal uyarılma, daha önce bradikardi ile ilgili olarak tartışıldığı gibi, nadiren *karotis sinüs sendromlu* kişilerde baroreseptörlerin şiddetli uyarılmasına bağlı olarak meydana gelir.

TAM OLMAYAN ATRİYOVENTRİKÜLER KALP BLOĞU

Uzamış P-R (veya P-Q) Aralığı-Birinci Derece Blok. Kalp normal hızda atarken, P dalgasının *başlangıcı* ile QRS kompleksinin *başlangıcı* arasında geçen normal süre yaklaşık 0,16 saniyedir. *P-R aralığı* adı verilen bu süre genellikle, kalp atımları hızlandığında kısalır, kalp atımları yavaşladığında ise uzar. Genellikle, P-R aralığı 0,20 saniyenin üzerine çıkarsa, P-R aralığının uzadığı ve hastada *birinci derece tam olmayan kalp bloğu* olduğu söylenir.



Şekil 13-5. Birinci derece kalp bloğuna bağlı uzamış P-R aralığı (II. derivasyon).



Şekil 13-6. İkinci derece A-V blok, uyarıcı sinyallerin bır kısmının ventriküllere ulaşmadığını gösteriyor (V_3 derivasyonu)

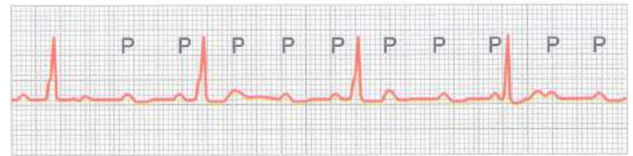
Şekil 13-5 P-R aralığı uzamış bir EKG'yi göstermektedir. Bu örnekte, normalde 0,20 saniye veya daha kısa olması gereken aralık yaklaşık 0,30 saniyedir. Bu nedenle, birinci derece blok, gerçek bir ileti kesintisi olarak değil, atriyumlardan ventriküllere iletimin *gecikmesi* olarak tanımlanır. P-R aralığı nadiren 0,35 ile 0,45 saniyenin üzerine çıkar; çünkü, aralık bu kadar uzadığı zaman, A-V demetten ileti o derece baskılanır ki, ileti tamamen durur. Bazı kalp hastalıklarının örneğin, *akut romatizmal kalp hastalığı*- şiddetini belirlemenin bir yolu, P-R aralığını ölçmektir.

İkinci Derece Blok. A-V demetten geçiş P-R aralığını 0,25 ile 0,45 saniyeye çıkaracak kadar yavaşladığında, aksiyon potansiyellerinin kuvveti bazen A-V düğümü aşıp ventriküllere geçecek düzeyde olur, bazen ise bu düzeyde olmaz. Atriyal bir P dalgasının oluşacağı, ancak QRS-T dalgasının olmayacağı bu durumda ventriküllerde "kayıp vurular" olduğu söylenir. Buna *ikinci derece kalp bloğu* adı verilir.

Başlıca iki tip *ikinci derece kalp bloğu* vardır: tip I (*Wenckebach olayı* olarak da bilinir) ve tip II. Tip I blok, P-R aralığının süreçteki bir ventrikül atımının tamamen düşmesine yol açana kadar giderek uzaması ve bunu takiben yeniden P-R'nin ayarlanması ve bu anormal döngünün tekrarı ile karakterizedir. Tip I kalp blokları neredeyse her zaman A-V düğümünün anormalliğinden kaynaklanır. Çoğu vakada iyi huylu nitelikte olan bu tip bloklar özel bir tedavi gerektirmez.

Tip II blokta, her bir QRS kompleksi için iletimi gerçekleşmeyen sabit bir sayıda P dalgası mevcuttur. Örneğin "2:1 bloğu" her bir QRS kompleksi için iki adet P dalgası olduğunu ifade eder. Bazen 3:2 veya 3:1 gibi ritimler de gelişir. Tip II bloklar genelde His-Purkinje sistemi demetindeki anormalliklerden kaynaklanır. Tam kalp bloğu gelişmesi ve kalp durmasını önlemek için tip II kalp bloklarında kalp pili takılması gerekebilir.

Şekil 13-6'da P-R aralıkları 0,30 saniyedir. İletinin atriyumlardan ventriküllere iletilememesine bağlı olarak bir kayıp ventrikül vurusu da görülmektedir.



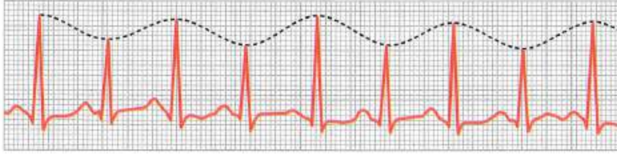
Şekil 13-7. Tam atriyoventriküler blok (II. derivasyon)

Tam A-V Blok (Üçüncü Derece Blok). A-V düğümünde ve A-V demette iletinin zayıflamasına neden olan durum şiddetlenirse, uyarının atriyumlardan ventriküllere geçişi tamamen kesilir. Bu durumda, genellikle A-V düğümünden veya A-V demetinden kaynaklanan bloğun distalinde, ventriküller kendi uyarılarını oluştururlar. Böylece, **Şekil 13-7**'de gösterildiği gibi, P dalgaları QRS-T kompleksleri ile ilişkilerini kaybederler. Bu EKG'de *atriyumların atım hızının* dakikada yaklaşık 100, *ventriküllerin atım hızının* ise dakikada 40'tan az olduğuna dikkat ediniz. Dahası, P dalgalarının ritmi ile QRS-T komplekslerinin ritmi arasında hiçbir ilişki yoktur; çünkü, ventriküller atriyumların kontrolünden "kaçmıştır" ve sıklıkla bloğun distalinde A-V düğümü ya da A-V demetleri tarafından oluşturulan ritmik uyarıların kontrolünde, kendi doğal hızları ile atmaktadırlar.

Stokes-Adams Sendromu—Ventrikül Kaçışı. A-V bloğu olan bazı hastalarda tam kesinti oluşur ve kaybolur. Yani uyarılar bir süre için atriyumlardan ventriküllere iletilir ve sonra uyarıların iletimi aniden durur. Tam kesintinin süresi birkaç saniye, birkaç dakika veya birkaç saat olabilir veya iletinin geri dönmesi için haftalar veya daha uzun zaman geçmesi gerekebilir. Bu durum özellikle ileti sisteminde sınırlı düzeyde iskemi olan kalplerde meydana gelir.

A-V iletideki her kesintide, ventriküller sıklıkla kendi doğal kasılmalarına 5 ile 30 saniye bir gecikme sonrasında başlarlar. Bu durum, *aşırı hız baskılanması* adı verilen olağan dışı bir olguya bağlı olarak gerçekleşir. Yani ventriküller kendi doğal hız ve ritimlerinden daha büyük bir hızla atriyumlar tarafından güdüldükleri için, uyarılabilirlikleri başlangıçta baskılanmış bir durumdadır. Bununla birlikte, birkaç saniye sonra, Purkinje sisteminin kesintinin ilerisindeki bir bölümü, genellikle de A-V düğümünün kesinti noktasının ilerisindeki distal bölgesi veya A-V demette bir bölüm dakikada 15 ile 40 atımlık bir hızla ritmik ateşlemeler oluşturmaya başlayarak ventriküllerin uyarı odağı görevini üstlenir. Buna *ventrikül kaçışı* adı verilir.

Beyin, kan akımı olmaksızın 4-7 saniyeden daha fazla aktif kalamadığı için, hastaların çoğu tam kesinti meydana geldikten birkaç saniye sonra bayılır. Çünkü, ventriküller "kaçıncaya" kadar, kalp 5 ile 30 saniye süreyle hiç kan pompalamaz. Fakat kaçıştan sonra yavaşça (tipik olarak dakikada 40 atımdan daha az) atan ventriküller, genellikle kişiyi hızla ayıltmaya ve idame ettirmeye yetecek kadar kanı pompalarlar. Bu aralıklı bayılma nöbetleri *Stokes-Adams Sendromu* olarak bilinir.



Şekil 13-8. Kısmi ventriküliçi blok - "elektriksel değişkenlik" (II. derivasyon).



Şekil 13-9. Atriyum kaynaklı erken vuru (I. derivasyon).



Şekil 13-10. A-V düğümü kaynaklı erken vuru (III. derivasyon).

Tam bloğun başladığı sırada ventriküllerin durduğu süre bazen o kadar uzundur ki hastanın sağlığını tehdit eder ve hatta ölüme neden olur. Bu nedenle, bu hastaların çoğuna *yapay bir uyarı odağı (pacemaker)* takılır. Yapay uyarı odağı, pil ile çalışan ve cilt altına yerleştirilen küçük bir elektrik stimülatör olup, elektrotları çoğunlukla sağ ventriküle bağlanır. Bu uyarı odağı ventriküllere sürekli ritmik uyarılar sağlar.

TAM OLMAYAN VENTRİKÜLİÇİ BLOK—ELEKTRİKSEL DEĞİŞKENLİK

A-V bloğa neden olabilen faktörlerin çoğu, aynı zamanda ventriküllerin Purkinje sisteminin periferdeki kısımlarında da uyarının iletiminde kesintiye yol açabilir. *Elektriksel değişkenlik* (alternans) olarak bilinen ve ventriküliçi kısmi bloğa bağlı olarak her iki kalp atımından birinde meydana gelen bu durum **Şekil 13-8**'de görülmektedir. Bu EKG'de ayrıca *taşikardi* (hızlı kalp atımı) mevcut olup, büyük bir olasılıkla bloğun sebebidir. Çünkü kalp hızı yüksek olduğu zaman Purkinje sisteminin bazı bölümlerinin ardışık kalp atımlarına cevap verecek kadar hızla önceki refrakter dönemden çıkması imkansız olabilir. Ayrıca iskemi, miyokardit ve dijital zehirlenmesi gibi kalbi zayıflatan çoğu durum da tam olmayan ventriküliçi bloğa ve buna bağlı olarak da elektriksel değişkenliğe neden olabilir.

ERKEN KASILMALAR

Erken kasılma, kalbin kasılmasının normalde beklenenden önce gerçekleşmesi durumudur. Bu duruma aynı zamanda *ekstrasistol, prematür vuru* veya *ektopik vuru* da denilir.

ERKEN KASILMALARIN NEDENLERİ

Çoğu erken kasılma, kalbin ritmi sırasında beklenmedik anlarda olağandışı uyarılar doğuran kalpteki *ektopik odakların* varlığına bağlıdır. Ektopik odak oluşumunun olası nedenleri şunlardır: (1) bölgesel iskemi alanları; (2) kalbin farklı noktalarındaki küçük kalsifiye plakların komşu kalp kasına bası yaparak bazı lifleri harekete geçirmesi ve (3) A-V düğümü, Purkinje sistemi veya miyokardın, ilaçlar, nikotin veya kafeine bağlı toksik iritasyonu. Kalp kateterizasyonu sırasında mekanik etkilere bağlı erken kasılmalara da sıklıkla rastlanır. Kateter sağ ventriküle girip endokarda bası yaptığı zaman, çok sayıda erken kasılma sıklıkla meydana gelir.

ATRİYUM KAYNAKLI ERKEN KASILMALAR

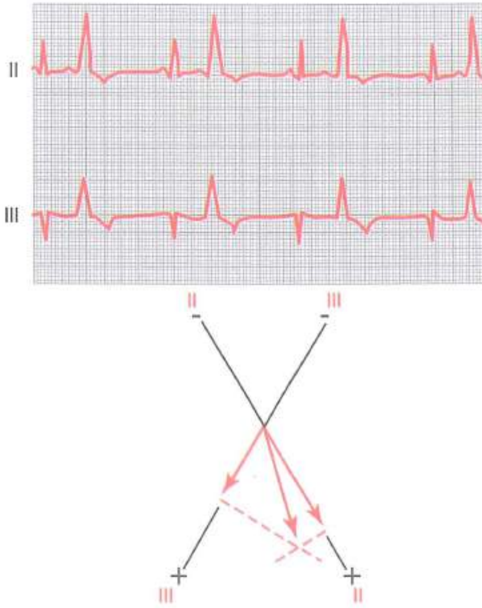
Şekil 13-9'da atriyum kaynaklı tek bir erken kasılma görülmektedir. Bu atımın P dalgası kalp döngüsünde çok erken meydana gelir; P-R aralığı atımın ektopik kaynağının atriyumda A-V düğümünün yakınında olduğunu gösterir şekilde kısalmıştır. Ayrıca, erken kasılma ile bir sonraki kasılma arasındaki süre de hafifçe uzamıştır. *Kompanse edici duraklama* adı verilen bu durumun nedenlerinden biri, erken kasılmanın atriyumda sinüs düğümünden uzakta bir yerden kaynaklanması ve uyarının sinüs düğümünü ateşlemeden önce önemli miktarda atriyum kasından geçmek zorunda kalmasıdır. Sonuç olarak, sinüs düğümü bu prematür döngüde geç ateşlemiştir ve bu durum sinüs düğümünün bir sonraki ateşlemesinin de geç ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Atriyum kaynaklı erken kasılmalar, gerçekte sağlıklı insanlarda yaygın olarak meydana gelir. Gerçekten de, bu tip kasılmalar kalpleri çok sağlıklı durumda olan atletlerde de sık olarak meydana gelir. Sigara içilmesi gibi etkenlere bağlı hafif zehirlenme durumları, uykusuzluk, aşırı miktarda kahve içilmesi, alkolizm ve çeşitli ilaçların kullanımı da bu tür kasılmaları başlatabilir.

Eksik Nabız. Kalp beklenenden önce kasıldığında, ventiküller normal miktarda kanla dolmuş olmayacakları için, kasılma sırasında vurum hacmi az veya hemen hemen sıfır olacaktır. Dolayısıyla, bir erken kasılmadan sonra perifere doğru ilerleyen nabız dalgası, radiyal arterden hissedilemeyecek kadar zayıf olabilir. Bu nedenle, gerçekleşen kalp kasılmalarının sayısına kıyasla, radiyal nabız sayısında eksiklik meydana gelir.

A-V DÜĞÜMÜ KAYNAKLI VEYA A-V DEMETİ KAYNAKLI ERKEN KASILMALAR

Şekil 13-10'da A-V düğümü veya A-V demeti kaynaklı bir erken kasılma görülmektedir. Erken kasılmaya ait



Şekil 13-11. Büyük olağandışı QRS-T kompleksleri ile kendini gösteren ventrikül kaynaklı erken kasılmalar (VKEV'ler) (II. ve III. derivasyonlar). Erken kasılmaların ekseni, Bölüm 12'de anlatılan vektör aracılığıyla değerlendirmenin prensiplerine uygun olarak işaretlenmiştir. Buna göre, vektör VKEV'lerin kaynağının ventriküllerin tabanına yakın olduğunu göstermektedir

elektrokardiyografi kaydında P dalgası yoktur. Bunun yerine P dalgası, QRS-T kompleksinin üzerine eklenmiştir. Çünkü kalp uyarısı ventriküllerde ileri doğru hareket ederken, aynı zamanda atriyumlarda da geriye doğru hareket etmiştir. Bu P dalgası QRS-T kompleksinin şeklini hafifçe bozar, fakat kendisi kompleksten ayırt edilemez. Genelde A-V düğümü kaynaklı erken kasılmaların önemi ve nedenleri atriyum kaynaklı erken kasılmalar ile aynıdır.

VENTRİKÜL KAYNAKLI ERKEN KASILMALAR

Şekil 13-11'deki EKG'de normal kasılmalar ile ardışık bir dizi ventrikül kaynaklı erken vuru (VKEV) görülmektedir. VKEV'lerin EKG'deki özgün etkileri şunlardır:

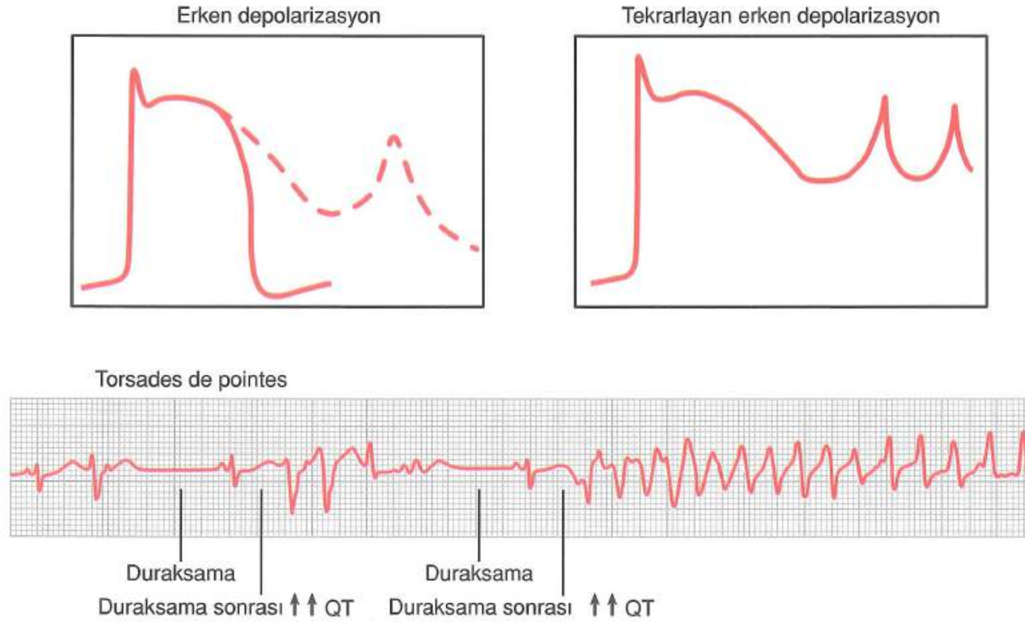
1. QRS kompleksi *genellikle belirgin olarak uzamıştır*. Bunun nedeni, uyarının Purkinje sistemi aracılığı ile değil de, esas olarak iletimin yavaş olduğu ventrikül kası aracılığı ile iletilmesidir.
2. Aşağıdaki nedenlerle *QRS kompleksinin voltajı yüksektir*: Normal uyarı kalpten geçerken her iki ventrikülden de hemen hemen aynı anda geçer. Buna bağlı olarak, normal bir kalpte kalbin her iki yanında depolarizasyon dalgaların-genelde birbirine zıt polaritede-EKG'de birbirlerini kısmen nötralize ederler. Bir VKEV oluştuğunda, uyarı hemen daima sadece tek yönde hareket ettiği için, bu tür bir nötralize edici etkisi olmaz; ventriküllerin bir yanının tamamı veya son kısmı diğerinden önce depolarize olur. Bu da **Şekil 13-11**'de VKEV'lerde görüldüğü gibi büyük elektriksel potansiyeller oluşturur.
3. Hemen bütün VKEV'lerden sonra, *T dalgasının elektriksel potansiyelinin polaritesi QRS kompleksininkinin tersidir*. Çünkü, kalp kası boyunca *uyarının yavaş iletilmesi*, ilk depolarize olan kas liflerinin yine ilk olarak repolarize olmalarına neden olur.

Bazı VKEV'ler kalbin toplam pompa işlevi üzerindeki etkileri bakımından görece olarak tehlikesizdir; bunlar sigara, aşırı kahve alımı, uykusuzluk, çeşitli hafif zehirlenme durumları ve hatta duygusal huzursuzluklar gibi etkenlere bağlıdırlar. Bunun aksine, diğer VKEV'lerin çoğu kalbin infarktüs veya iskemili alanlarının sınırlarında meydana gelen başıboş uyarılara ve tekrar-giren uyarılara bağlıdır. Bu tür VKEV'lerin varlığı hafife alınmamalıdır. İstatistikler kayda değer sayıda VKEV'leri olan kişilerde, olasılıkla VKEV'lerden birinin başlattığı ani ölümcül ventrikül fibrilasyonuna girme riskinin normalden çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu bölümün ilerideki kısımlarında açıklandığı gibi, VKEV'ler özellikle fibrilasyon oluşumuna hassas dönemde, ventriküller cevapsız dönemden çıkarken tam T dalgasının bitiminde, meydana geldiği takdirde fibrilasyon riski yüksektir.

Ventrikül Kaynaklı Ektopik Erken Kasılmanın Kaynağının Vektör Aracılığı ile Değerlendirilmesi. Bölüm 12'de aracılı değerlendirmenin prensipleri anlatılmıştır. **Şekil 13-11**'deki EKG'de bu prensipleri uygulayarak VKEV'in kaynağı olan noktayı şu şekilde bulabiliriz: Erken kasılmaların II. ve III. derivasyonlardaki potansiyellerinin her ikisinin de kuvvetle pozitif olduğuna dikkat ediniz. II. ve III. derivasyonların eksenlerine bu potansiyelleri işaretleyip, kalbin ortalama QRS vektörü için vektör ile değerlendirme yapıldığında bu erken kasılmanın vektörünün negatif ucunun (kaynağının) kalbin tabanında olduğu, pozitif ucunun ise apekse doğru olduğu bulunur. Bu nedenle, kalbin bu erken kasılma sırasında depolarize olan ilk kısmı ventriküllerin tabanına yakındır. Dolayısıyla, burası ektopik odağın yeridir.

Kalbin Repolarizasyon Bozuklukları—Uzun QT Sendromları. Q dalgasının ventrikülün depolarizasyonuna, T dalgasının ise ventrikülün repolarizasyonuna karşılık geldiğini hatırlayınız. Q-T aralığı, Q noktasından T dalgasının sonuna kadar geçen süredir. Aksiyon potansiyelini takiben ventrikül kasının repolarizasyonunu geciktiren bozukluklar, süresi uzamış ventrikül kaynaklı aksiyon potansiyellerinin ortaya çıkmasına ve bunun sonucu olarak EKG'de aşırı uzun Q-T aralığına yol açar. Bu durum, *uzun QT sendromu* (UQTS) olarak adlandırılır.

UQTS'nin önem taşımasının başlıca nedeni, ventrikül kasının repolarizasyonunun gecikmesi durumunun kişide, gerçekte "noktaların ters dönmesi" anlamına gelen, *torsades de pointes* tipi ventrikül aritmilerine yatkınlığı artırmasıdır. Bu tip aritmiler **Şekil 13-12**'de gösterilen özelliklere sahiptir. QRS kompleksinin şekli, genellikle erken bir vuruyu takiben aritmi ile başlar, bir duraksama ve ardından uzun Q-T aralığı olan bir başka vuru şeklinde zamana bağlı değişim gösterir ve bu uzun



Şekil 13-12. Uzun QT sendromunda (UQTS) aritmilerin gelişmesi. Gecikmiş repolarizasyona bağlı olarak ventrikül kası lifinin aksiyon potansiyeli uzadığında tam repolarizasyondan önce erken depolarizasyon (*sol üstteki şekilde kesi çizgi*) gelişebilir. Tekrarlayan erken depolarizasyonlar (*sağ üstteki şekil*) belirli koşullarda çok sayıda depalarizasyonlara yol açabilir. Torsades de pointes'te (alttaki şekil) erken ventrikül vuruları duraksamalara, duraksama sonrası QT intervalinde uzamaya ve aritmilere neden olur *(Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.)*

Q-T aralığı olan vurular aritmileri, taşikardiyi ve bazı durumlarda da ventrikül fibrilasyonunu tetikleyebilir.

Uzun QT sendromuna yol açan kalbin repolarizasyon bozuklukları kalıtımla veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Uzun QT sendromunun doğuştan olan şekli sodyum veya potasyum kanalı genlerinde mutasyonlara bağlı gelişen nadir bozukluklardır. Değişik derecelerde Q-T uzamasına yol açabilen en az 10 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

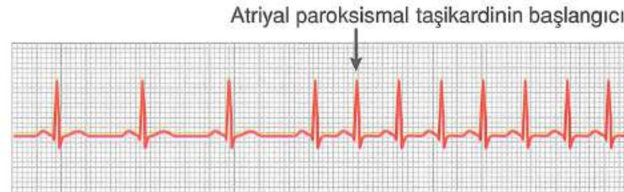
Edinsel UQTS daha yaygındır. Bunlar, hipomagnezemi, hipokalemi veya hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları, kinidin gibi antiaritmik ilaçlar veya florokinolonlar veya eritromisin gibi Q-T aralığını uzatan antibiyotiklerin aşırı miktarda uygulanması ile ilişkilidir.

Her ne kadar UQTS olan bazı hastalar önemli bir belirti göstermese de (uzamış Q-T aralığından başka), bazıları egzersiz, korku veya öfke gibi şiddetli duygular veya ani bir gürültü ile ürkme sonucu ortaya çıkan bayılma ve ventrikül kaynaklı aritmiler gösterebilirler. UQTS ile ilişkili ventrikül aritmileri, bazı durumlarda ventrikül fibrilasyonuna ve ani ölümlere yol açabilirler.

Akut UQTS tedavisi için magnezyum sülfat ve uzun dönemli UQTS aritmileri için ise beta adrenerjik blokerler veya cerrahi olarak kardiyak defibrilatör implantasyonu tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

PAROKSİSMAL TAŞİKARDİ

Atriyumlar, Purkinje sistemi ve ventriküller dahil olmak üzere, kalbin herhangi bir yerindeki bir bozukluk, bazen kalpte her yöne doğru yayılan hızlı, ritmik uyarıların ateşlenmesine neden olabilir. Bu olayın en sık nedeninin, bölgesel olarak tekrarlayan kendi kendine uyarılmalara yol açan yeniden-girişin "döngüsel hareketi" olduğuna inanılmaktadır. Bu odak, ritminin hızlı olması nedeniyle, kalbin uyarı odağı haline gelir.



Şekil 13-13. Atriyum kaynaklı proksismal taşikardi. Başlangıç kaydın ortasındadır (I. derivasyon)

"Paroksismal" terimi aniden başlayan ve birkaç saniye, birkaç dakika, birkaç saat veya daha uzun süren nöbetler halinde, kalp hızının artmasını ifade eder. Nöbetler başladıkları gibi aniden son bulur ve uyarı odağı anında sinüs düğümüne geri döner.

Paroksismal taşikardi, çoğu zaman bir vagus refleksi başlatılarak durdurulabilir. Boyunda karotis sinüslerinin bölgesine basınç uygulanması bazen paroksizmi durdurabilecek kadar kuvvetli bir vagus refleksini başlatabilir. Antiaritmik ilaçlar kullanılarak da ileti hızı yavaşlatılabilir veya kalp dokusunda yanıtsız dönem uzatılabilir.

ATRİYUM KAYNAKLI PAROKSİSMAL TAŞİKARDİ

Şekil 13-13'deki elektrokardiyogram kaydının ortasında kalp atım hızının aniden artarak dakikada yaklaşık 95



Şekil 13-14. Ventrikül kaynaklı paroksismal taşikardi (III. derivasyon).

atımdan yaklaşık 150 atıma çıktığı görülmektedir. EKG dikkatle incelendiğinde, hızlı kalp atımı sırasında, her QRS-T kompleksinden önce ters bir P dalgasının meydana geldiği ve bu P dalgasının kısmen bir önceki atıma ait normal T dalgasının üzerine eklendiği görülebilir. Bu durum paroksismal taşikardinin odağının atriyumda olduğunu gösterir. Fakat P dalgasının görünümü normal olmadığı için odak sinüs düğümüne yakın değildir.

A-V Düğümü Kaynaklı Paroksismal Taşikardi. Paroksismal taşikardi çoğu zaman A-V düğümünden kaynaklanan olağandışı bir ritimden dolayı olur. Genellikle bu durum neredeyse normal QRS-T kompleksine neden olur, fakat P dalgası ya tamamen yoktur veya gizlidir.

Her ikisi de *supraventriküler taşikardiler* adını alan, atriyum veya A-V düğümü kaynaklı paroksismal taşikardiler, genellikle genç ve sağlıklı kişilerde meydana gelir ve bu taşikardi eğilimi genellikle ergenlikten sonra kaybolur. Genelde, supraventriküler taşikardi kişiyi çok korkutur ve nöbet sırasında güçsüzlüğe neden olabilir, fakat nöbetler genelde kalıcı bir hasara neden olmaz.

VENTRİKÜL KAYNAKLI PAROKSİSMAL TAŞİKARDİ

Şekil 13-14'de tipik, kısa bir ventrikül kaynaklı taşikardi nöbeti görülmektedir. Ventrikül kaynaklı paroksismal ta şikardinin EKG'si, aralarında hiçbir normal atım olmaksızın birbirini izleyen bir dizi ventrikül kaynaklı erken vuru görünümündedir.

Ventrikül kaynaklı paroksismal taşikardinin genellikle ciddi bir durum olmasının iki nedeni vardır. Birincisi, ventriküllerde kayda değer bir iskemik hasar olmadıkça genellikle bu tür taşikardi meydana gelmez. İkincisi, *ventrikül kaynaklı taşikardi sıklıkla ölümcül bir durum olan ventrikül fibrilasyonunu başlatır;* çünkü bir sonraki bölümde tartışılacağı gibi, ventrikül kasını hızla ardarda uyarır.

Bazen kalp tedavisi ilacı olan *dijitalden* zehirlenme de ventrikül kaynaklı taşikardilere neden olan hassas odaklar oluşturur. *Amiodaron* veya *lidokain* gibi antiaritmik ilaçlar ventrikül kaynaklı taşikardiyi tedavi etmek için kullanılabilir. Lidokain, aksiyon potansiyelinin oluşumu esnasında miyokardiyal hücre zarının sodyuma olan geçirgenliğindeki normal artışı baskılar ve böylece paroksismal nöbetlere sebep olan odakların ritmik deşarjlarını engeller. Amiodaronun çeşitli etkileri vardır; kalp kasında aksiyon potansiyelinin süresini ve yanıtsız evreyi uzatır ve A-V düğümünde iletiyi yavaşlatır. Bazı vakalarda, yeniden normal kalp ritmini sağlamak için kalbe kısa süreli yüksek şiddetli elektrik şoku şeklinde *kardiyoversiyon* uygulamak gerekir.

VENTRİKÜL FİBRİLASYONU

Bütün kalp aritmilerinin en ciddisi, 1-3 dakika içerisinde sonlandırılmadığı takdirde hemen daima ölüme neden olan ventrikül fibrilasyonudur. Ventrikül fibrilasyonu, ventrikül kasının kütlesi içinde tehlikeli bir şekilde dolaşan kalp uyarılarının, ventrikül kasının önce bir bölümünü, daha sonra bir başka bölümünü ve daha sonra bir başkasını uyararak sonunda kendi kendilerini geri besleyerek aynı ventrikül kasını tekrar tekrar durmadan yeniden uyarmalarına bağlıdır. Bu gerçekleştiği zaman ventrikül kasının pek çok küçük bölümü aynı anda kasılacak, eşit miktarda pek çok bölümü de gevşeyecektir. Böylece, ventrikül kası asla kalbin normal pompalama fonksiyonu için gerektiği gibi toplu halde ve uyumlu olarak eşzamanda kasılmayacaktır. Uyarıcı sinyallerin ventriküller boyunca yoğun olarak hareket etmelerine rağmen ventrikül boşlukları ne genişler ne de küçülür; kısmen kasılı belirsiz bir evrede kaldığı için ventrikül ya hiç veya önemsiz miktarlarda kan pompalar. Dolayısıyla, fibrilasyon başladıktan sonra beynin kan akımının durmasına bağlı olarak, 4-5 saniye içinde bilinç kaybı olur, birkaç dakika içinde de tüm vücudu kapsayan geri dönüşümü olmayan doku ölümü başlar.

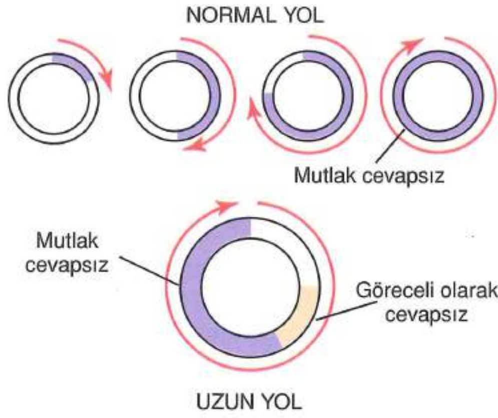
Pek çok faktör ventrikül fibrilasyonunu tetikleyebilir ve bir saniye önce kalp atımı normal olan bir bireyde bir saniye sonra ventriküller fibrilasyona girebilir. Fibrilasyonu başlatabilecek başlıca nedenler: (1) kalbin ani elektriksel şoku ve (2) kalp kasının veya kalbin özelleşmiş ileti sisteminin veya her ikisinin iskemisi.

YENİDEN-GİRİŞ OLAYI—VENTRİKÜL FİBRİLASYONUNUN NEDENİ OLARAK "DÖNGÜSEL HAREKETLER"

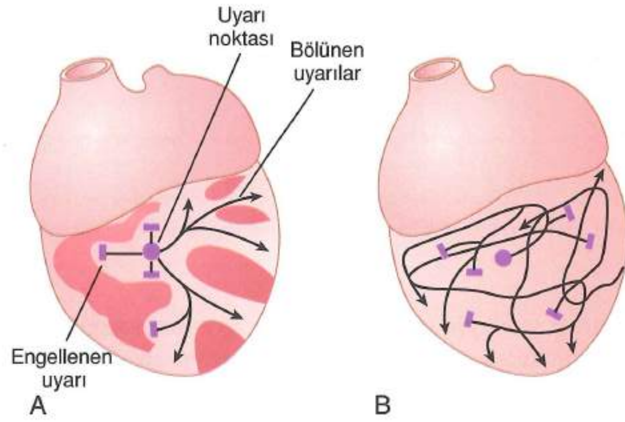
Normal bir kalp uyarısının normal bir kalpte ventriküllerin tamamına yayıldıktan sonra gideceği bir yeri kalmaz, çünkü tüm ventrikül kası cevapsız (refrakter) dönemdedir ve uyarıyı artık daha ileriye iletemez. Dolayısıyla, bu uyarı söner ve kalp atriyumdaki sinüs düğümünden doğacak yeni bir aksiyon potansiyelini beklemeye başlar.

Bazı durumlarda olaylar bu normal sıralama ile gerçekleşmez. Bu nedenle, yeniden-girişe neden olan ve ventrikülün fibrilasyonuna neden olan "döngüsel hareketlere" yol açabilen durumları daha detaylı olarak inceleyelim.

Şekil 13-15'te halka biçiminde kesilmiş birkaç küçük kalp kası şeridi görülmektedir. Böyle bir şerit saat 12 noktasında *uyarının sadece tek yönde hareket edeceği şekilde* uyarılırsa, uyarı saat 12 noktasına geri dönünceye kadar halka etrafında ilerleyecektir. İlk uyarılan kas lifleri



Şekil 13-15. Kısa yolda uyarının söndüğünü, uzun yolda ise sürekli iletildiğini gösteren döngüsel hareket.



Şekil 13-16. A, Cevapsız (refrakter) kas alanlarının bulunduğu bir kalpte fibrilasyonun başlaması. **B,** *Fibrilasyon yaratan uyarıların* fibrilasyondaki ventrikülde devam eden iletimi.

hala refrakter dönemde iseler, refrakter kas ikinci bir uyarıyı iletmeyeceği için bu uyarı sönecektir. Bu uyarının halka etrafında harekete devam etmesine, yani uyarının daha önce uyarılmış kasa "yeniden-girmesine" neden olabilecek üç farklı koşul vardır. Bu duruma "döngüsel hareket" adı verilir.

Birincisi, eğer *halkanın etrafındaki yol çok uzunsa,* uyarı saat 12 noktasına geri dönünceye kadar, ilk uyarılan kas cevapsız (refrakter) dönemden çıkacak ve uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönmeye devam edecektir.

İkincisi, yolun uzunluğu sabit kalır ancak, *ileti hızı yeterince yavaşlarsa,* uyarı saat 12 noktasına geri dönünceye kadar uzun zaman geçecektir. Bu sırada, ilk uyarılan kas refrakter dönemden çıkabilecek ve uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönmeye devam edebilecektir.

Üçüncüsü, *kasın refrakter dönemi büyük ölçüde kısalabilir.* Bu durumda da uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönecektir.

Bu olayların hepsi, insan kalbinin değişik patolojik durumlarında meydana gelir. Bu durumlar şunlardır: (1) Yolun uzaması tipik olarak dilate kalplerde meydana gelir. (2) İleti hızının azalması çoğu zaman a) Purkinje sisteminin bloke edilmesine, b) kas iskemisine, c) yüksek kan potasyum düzeylerine veya d) pek çok diğer etkene bağlıdır. (3) Refrakter dönemin kısalması çoğunlukla epinefrin gibi çeşitli ilaçlara bağlı olarak veya tekrarlayan elektriksel uyarılardan sonra meydana gelir. Böylece, yeniden-giriş, pek çok kalp rahatsızlığında anormal kasılma biçimlerine veya kalp hızının sinüs düğümünün hakimiyeti altında olmadığı anormal kalp ritimlerine neden olabilir.

FİBRİLASYONUN ZİNCİR REAKSİYONU MEKANİZMASI

Ventrikül fibrilasyonunda, kalp kasında aynı anda farklı yönlere doğru yayılan pek çok ayrı ve küçük kasılma dalgaları görürüz. Fibrilasyonda yeniden-giren uyarılar, **Şekil 13-14**'te görüldüğü gibi bir halka etrafında hareket eden bir tek uyarıdan ibaret değildir; bu uyarılar bozularak "zincir reaksiyonu" görünümünde bir dizi dalga haline dönüşmüştür. Fibrilasyondaki bu olayı açıklamanın en iyi yollarından biri, 60 devirli alternatif elektrik akımının neden olduğu elektrik şokunun fibrilasyonu nasıl başlattığını açıklamaktır.

60 Devirli Alternatif Akıma Bağlı Gelişen Fibrilasyon. **Şekil 13-16**'da A'daki kalbin ventriküllerinin merkezi bir noktasına, uyarıcı bir elektrot aracılığı ile 60 devirli bir elektriksel uyarı uygulanmıştır. Elektriksel uyarının birinci döngüsü elektrot altındaki kasın tamamını refrakter döneme sokarak bir depolarizasyon dalgasının bütün yönlerde yayılmasına neden olur. Yaklaşık 0,25 saniye sonra, bu kasın bir kısmı refrakter dönemden çıkmaya başlar. Kasın bazı bölümleri, diğer bölümlerden önce refrakter dönemden çıkar. Bu olaylar, A'daki kalp üzerinde, uyarılabilir kalp kasını temsil eden alanlar daha açık renkte ve halen refrakter olan kası temsil eden alanlar koyu renkte olacak şekilde gösterilmiştir. Elektrottan gelen 60 devirli yeni uyarılar, şimdi uyarıların her yönde değil fakat kalp boyunca yalnızca belirli yönlerde hareket etmesine neden olabilirler. Böylece A'daki kalpte bazı uyarılar, kısa bir mesafe ilerledikten sonra kalbin refrakter alanlarına ulaşır ve kesintiye uğrarlar. Diğer uyarılar ise, cevapsız alanların arasından geçerek, kasın uyarılabilir bölgelerinde harekete devam ederler. Daha sonra, hepsi aynı anda meydana gelen ve fibrilasyon durumu ile sonuçlanan çok sayıda olay hızla, peşpeşe ortaya çıkar.

Birincisi, uyarıların bazı yönlerde kesintiye uğrarken diğer yönlerde başarıyla iletilmesi, yeniden-giren uyarıların ortaya çıkması için gereken koşullardan birini sağlar. Yani, *bazı depolarizasyon dalgalarının kalp etrafında yalnız bazı yönlerde iletilmesine, fakat başka yönlerde iletilmemesine neden olur.*

İkincisi, kalbin hızla uyarılması, kalp kasında her ikisi de döngüsel harekete zemin hazırlayan iki değişikliğe neden olur: (1) *Kalp kasında ileti hızının yavaşlaması* uyarılara kalbin etrafında hareket etmeleri için daha uzun bir

süre sağlar. (2) *Kasın refrakter döneminin kısalması* uyarının daha önce uyarılmış kalp kasına normalden çok daha kısa bir süre içerisinde yeniden-girmesine olanak sağlar.

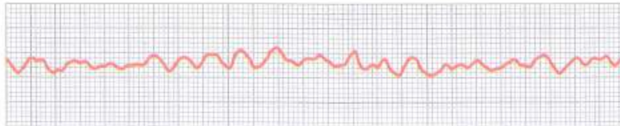
Üçüncüsü fibrilasyonun en önemli özelliklerinden biri olan ve **Şekil 13-16** A'daki kalpte gösterildiği gibi, *uyarıların bölünmesidir.* Bir depolarizasyon dalgası kalbin refrakter bir alanına ulaştığı zaman, bu alanın her iki yanından dolanarak ilerler. Böylece, bir tek uyarıdan iki uyarı meydana gelir. Bu uyarılar ilerlerken, diğer bir refrakter alana ulaştıkları zaman bunların her biri de bölünerek iki yeni uyarı daha oluştururlar. Bu şekilde, aynı anda pek çok yönde hareket eden pek çok küçük depolarizasyon dalgası meydana gelene kadar *zincirleme reaksiyonlar* ile, kalpte sürekli olarak pek çok yeni dalga oluşur. Dahası bu düzensiz uyarı hareketinin *uyarıların bir halka çizerek hareket etmesine neden olması ileti yolunu oldukça uzatır, ki bu da fibrilasyonu devam ettiren durumlardan biridir.* Bu aynı zamanda kalpte sürekli olarak düzensiz yerleşimli yama tarzı refrakter alanların oluşmasına neden olur.

Bu sürecin kısır bir döngü şeklinde gerçekleştiği açıktır: Gittikçe artan sayıda uyarı meydana gelir, bunlar da daha fazla refrakter kas alanlarının oluşmasına, yama tarzı refrakter alanlar ise uyarıların daha çok bölünmesine yol açar. Dolayısıyla, kalp kasının herhangi bir alanı refrakter dönemden çıkar çıkmaz, bu alana yeniden-girecek bir uyarı çoktan hazırdır.

Şekil 13-16*B*'deki kalp fibrilasyonun son evresini göstermektedir. Burada her yönde hareket eden pek çok uyarı görülebilir. Bunların bazıları bölünerek uyarı sayısını artırır, bazıları da refrakter alanlarda söner. Gerçekte, bu duyarlı dönemde uygulanacak tek bir elektriksel şok sıklıkla kasın refrakter alanlarının etrafında çeşitli yönlerde dağılabilecek ve fibrilasyona yol açacak garip uyarı şekillerine neden olabilir.

VENTRİKÜL FİBRİLASYONUNDA ELEKTROKARDİYOGRAM

Ventrikül fibrilasyonunda EKG **Şekil 13-17**'de görüldüğü gibi çok garip bir biçimdedir ve düzeni herhangi bir ritim tipine benzemez. Ventrikül fibrilasyonunun ilk birkaç saniyelik evresinde nispeten daha büyük kas kütleleri aynı anda kasılır ve EKG'de kaba, düzensiz dalgalara neden olurlar. Yalnızca birkaç saniye sonra ventriküllerin kaba kasılmaları kaybolur ve EKG düşük voltajlı ve son derece düzensiz dalgalar çizmeye başlar. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonu için EKG tekrarlayan bir düzen tanımlanamaz. Bunun yerine, ventrikül kasının 30-50 kadar farklı küçük kısımları aynı anda kasılır ve elektrokardiyografi potansiyellerinde sürekli olarak ani değişiklikler meydana gelir. Çünkü kalpteki akımlar önce bir yönde, daha sonra ise bir başka yönde hareket eder ve belli bir döngüyü nadiren tekrarlarlar.



Şekil 13-17. Ventrikül fibrilasyonu (III. derivasyon).

Ventrikül fibrilasyonunun ilk başladığı zaman EKG'deki dalgaların voltajı 0,5 milivolt iken, hızla zayıflayarak 20 ila 30 saniye sonra genellikle sadece 0,2 ile 0,3 milivolt olur. Ventrikül fibrilasyonunu başladıktan sonra 10 dakika süreyle veya daha uzun bir süre, 0,1 milivolt gibi çok düşük voltajlar veya daha azı kaydedilebilir. Daha önce de belirtildiği üzere, ventrikülün fibrilasyonu esnasında kan pompalanamadığından, bu durum kalbe anında elektroşok verilmesi gibi etkili bir tedavi ile durdurulmadığı takdirde ölümcüldür. Elektroşok bir sonraki bölümde anlatılmıştır.

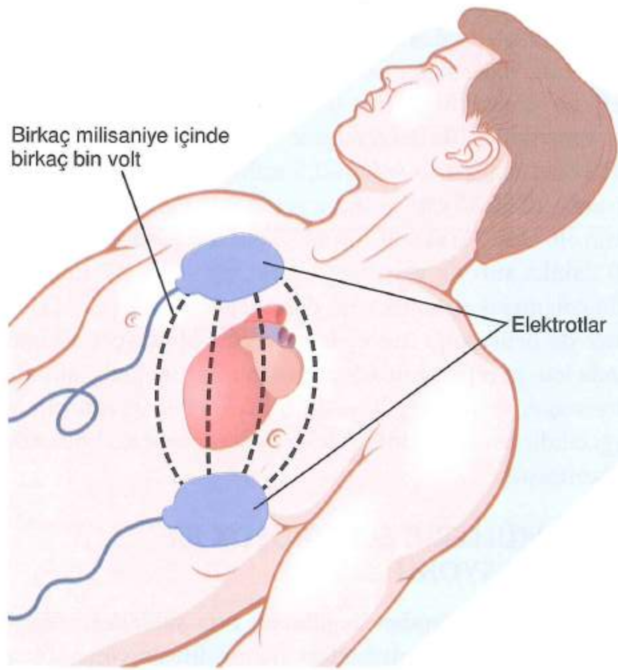
VENTRİKÜLLERİN ELEKTROŞOK İLE DEFİBRİLASYONU

Ventriküllere doğrudan uygulanan orta şiddetteki değişken-akım voltajı ventrikülleri daima fibrilasyona soksa da, ventriküllerden saniyenin bir bölümü kadar bir süre için geçirilen kuvvetli bir elektrik akımı, ventrikül kasının tamamını aynı anda refrakter döneme sokarak fibrilasyonu durdurabilir. Bu amaçla kalbin iki yanına yerleştirilen büyük elektrotlardan yoğun bir akım geçirilir. Bu akım ventrikül liflerinin çoğuna ulaşarak ventriküllerin bütün bölümlerini aynı anda uyarır ve refrakter hale getirir. Bütün aksiyon potansiyelleri durur ve kalp 3-5 saniye sessiz kalır, bundan sonra genellikle sinüs düğümünden veya bazen de kalbin uyarı odağı haline gelen başka kısımlarından kaynaklanan uyarılarla yeniden atmaya başlar. Fakat ventrikülleri fibrilasyona sokmuş olan yeniden-giriş odağı çoğu zaman varlığını sürdürür. Bu da fibrilasyonu derhal yeniden başlatabilir.

Elektrotlar kalbin iki yanına doğrudan yerleştirildiğinde, birkaç 1/1000 saniye süreyle uygulanan 1000 voltluk doğru akım ile genellikle fibrilasyon durdurulabilir. Elektrotlar **Şekil 13-18**'de görüldüğü gibi göğüs duvarına yerleştirildiği zaman, büyük bir elektrik kapasitörü birkaç bin volta kadar yüklendikten sonra kapasitörün elektrotlardan ve kalpten birkaç 1/1000 saniye içerisinde geçecek şekilde boşalması sağlanır.

Vakaların çoğunda, defibrilatörün akımı kalbe iki fazlı (bifazik) dalga formunda gönderilerek, kalpten geçecek bu akım dalgasının yönü çeşitlendirilir. Bu tür uygulama, başarılı bir defibrilasyon için gerekli enerji miktarını anlamlı derecede azaltarak, yanık ve kalpte doku hasarı gelişme riskini düşürür.

Ventrikül fibrilasyonu gelişme riski yüksek olan hastalarda; pilli, küçük, implante-edilebilir kardiyoverter defibrilatör (İKD) takılarak elektrotları sağ ventriküle bağlanabilir. Bu cihaz, fibrilasyonları algılamaya ve geliştiğinde bunları geri döndürmek üzere kalbe kısa süreli elektrik uyarısı göndermeye programlanır. Elektronik ve



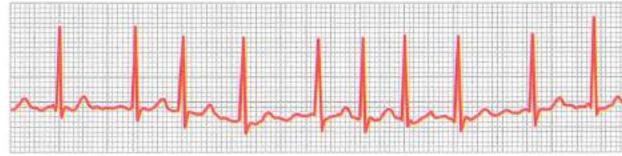
Şekil 13-18. Ventrikül fibrilasyonunun durdurulması için göğüse elektrik akımı uygulanması.

pil teknolojisinde sağlanan güncel ilerlemeler, kalbin üzerine veya içine doğrudan uygulamak yerine, göğüs kafesini açmadan kalbe yakın bir konumda elektrotları deri altına yerleştirerek defibrilasyon sağlayacak şiddette elektrik akımı üretebilecek İKD'lerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu cihazlar küçük bir cerrahi girişimle hastaya takılabilir.

DEFİBRİLASYONA YARDIM AMACIYLA KALBİN ELLE POMPALANMASI (KARDİYOPULMONER CANLANDIRMA)

Fibrilasyon başladıktan sonra 1 dakika içinde defibrile edilmediği takdirde kalp defibrilasyon ile yeniden canlanamayacak kadar zayıf düşer, çünkü koroner kan akımı ile beslenemez. Fakat kalbi önce el ile pompalayıp (aralıklı elle sıkıştırma) daha sonra defibrile ederek hayata döndürmek hala mümkündür. Bu şekilde aorta küçük miktarlarda kan gönderilerek koroner kan akımı başlatılabilir. Çoğunlukla, bundan birkaç dakika sonra elektriksel defibrilasyon mümkün olur. Gerçekten de fibrile olmuş kalpler, başarıyla defibrile edilmeden önce, 90 dakika kadar uzun bir süre elle pompalanmıştır.

Göğüs kafesini açmaksızın kalbi pompalamanın bir yöntemi yapay solunum ile birlikte göğüs duvarına aralıklı olarak ve kuvvetli hamlelerle basınç uygulamaktır. Bu uygulama ve elektriksel defibrilasyona birlikte *kardiyopulmoner canlandırma* denilir.



Şekil 13-19. Atriyum fibrilasyonu (II. derivasyon). Görülebilen dalgalar, venriküllerin QRS ve T dalgalarıdır.

Beyne 5 ile 8 dakikadan daha uzun süre ile kan akımı olmaması, genellikle kalıcı zihinsel bozukluklara ve hatta beyin dokusunun hasarına neden olur. Kalp hayata döndürülse bile, kişi beyin hasarının etkilerine bağlı olarak ölebilir veya kalıcı zihinsel bozukluk ile yaşayabilir.

ATRİYUM FİBRİLASYONU

A-V demetinden geçen iletim yolu haricinde, atriyumun kas kütlesi ile ventrikülün kas kütlesinin birbirlerinden yalıtkan bir fibröz doku ile ayrıldıklarını hatırlayınız. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonu çoğu zaman atriyum fibrilasyonu olmaksızın gerçekleşir. Benzer şekilde, atriyum fibrilasyonu da çoğu zaman ventrikül fibrilasyonu olmaksızın gerçekleşir. (Bu durum **Şekil 13-20**'de sağda gösterilmiştir).

Olayın ventrikülün kütlesi yerine atriyum kasının kütlesinde meydana gelmesi dışında, atriyum fibrilasyonunun işleyişi ventrikül fibrilasyonununki ile aynıdır. Atriyum fibrilasyonunun sık rastlanan bir nedeni atriyumun genişlemesidir. Genişleme, atriyumların ventriküllere yeterince boşalmasını engelleyen kalp kapağı hasarlarına veya atriyumlarda aşırı miktarda kan göllenmesine neden olan ventrikül yetmezliğine bağlıdır. Atriyum duvarlarının dilate olması ileti yolunun uzamasına ve yavaş iletiye neden olur. Bunların her ikisi de atriyum fibrilasyonuna zemin hazırlar.

Atriyumların Atriyum Fibrilasyonu Sırasındaki Bozulmuş Pompalama Özellikleri. Ventriküllerin ventrikül fibrilasyonu sırasında kan pompalamamaları gibi, aynı nedenlerden dolayı atriyumlar da atriyum fibrilasyonu sırasında kan pompalamazlar. Dolayısıyla, atriyumlar ventriküller için primer pompalar olarak işe yaramaz hale gelirler. Bu durumda bile kan pasif olarak atriyumlardan geçip ventriküllere akar ve ventrikül pompasının etkinliği yalnızca yüzde 20 ile 30 oranında azalır. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonu ölümcül olmasına karşın, atriyum fibrilasyonu olan bir kişi, kalbinin-pompalama etkinliği genelde azalmış olmakla birlikte, yıllarca yaşayabilir.

ATRİYUM FİBRİLASYONUNDA ELEKTROKARDİYOGRAM

Atriyum fibrilasyonundaki EKG **Şekil 13-19**'da görülmektedir. Atriyum fibrilasyonu sırasında pek çok küçük depolarizasyon dalgası bütün yönlerde atriyumlara yayılır. Dalgalar zayıf olduğu ve belirli bir anda pek çoğu zıt

polaritede olduğu için genellikle birbirlerini neredeyse tamamen nötralize ederler. Dolayısıyla, EKG'de ya atriyumdan gelen hiç bir P dalgası görülemez, ya da ince, yüksek frekanslı, çok düşük voltajlı dalgalar içeren bir kayıt yapılır. Diğer yandan ventriküllerde herhangi bir patoloji olmadığı takdirde QRS-T kompleksleri normaldir, fakat aşağıda belirtilen nedenlerle zamanlamaları düzensizdir.

ATRİYUM FİBRİLASYONU SIRASINDA VENTRİKÜL RİTMİNİN DÜZENSİZLİĞİ

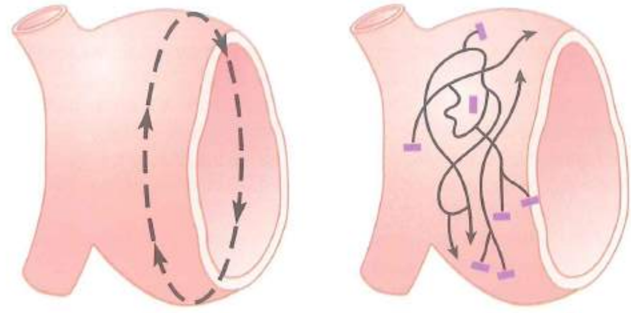
Atriyumlar fibrilasyonda iken, uyarılar atriyum kasından A-V düğümüne hızlı fakat aynı zamanda düzensiz olarak ulaşırlar. A-V düğümü bir uyarıdan sonra 0,35 saniye geçmeden ikinci bir uyarıyı geçirmeyeceği için, iki ventrikül kasılması arasında en azından 0,35 saniye olmalıdır. Buna ek olarak, atriyum fibrilasyonu yapan düzensiz uyarılardan birinin A-V düğümüne ulaşması için de 0 ile 0,6 saniye arasında değişen ek bir süreye gerek vardır. Bu nedenle, ardışık iki ventrikül kasılması arasındaki süre en az yaklaşık 0,35 saniye ile en fazla yaklaşık 0,95 saniye arasında değişir. Bu da oldukça düzensiz kalp atımlarına neden olur. Gerçekte bu düzensizlik, **Şekil 13-19**'daki EKG'de değişken aralıklardaki kalp atımlarıyla gösterildiği gibi, durumun teşhisinde kullanılan klinik bulgulardan biridir. Ayrıca atriyumlardaki fibrilasyon yapıcı uyarıların hızı yüksek olduğu için, ventriküllerin hızı da yüksek olur ve genellikle dakikada 125 ile 150 atım arasındadır.

ATRİYUM FİBRİLASYONUNUN ELEKTROŞOKLA TEDAVİSİ

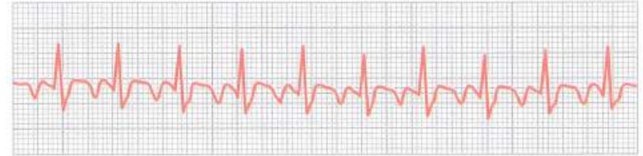
Ventrikül fibrilasyonunun elektroşok yolu ile normal ritme geri döndürülebileceği gibi, atriyum fibrilasyonu da elektroşokla geri döndürülebilir. Yöntem ventrikülün döndürülmesi ile tamamen aynıdır. Tek bir kuvvetli elektrik şokunun atriyumlardan geçirilmesi ile kalbin tamamı birkaç saniye için cevapsız döneme sokulur. *Eğer kalp normal bir ritim üretmeyi başarabilirse* sıklıkla normal ritim başlar.

ATRİYUM FLATTERİ

Atriyum flatteri, döngüsel hareketin atriyumlarda neden olduğu diğer bir durumdur. Atriyum fibrilasyonundan farkı, elektriksel sinyalin bir tek büyük dalga halinde ve daima tek yönde atriyumun kas kütlesi etrafında, **Şekil 13-20**'nin solunda gösterildiği gibi, tekrar tekrar hareket etmesidir. Atriyum flatteri atriyumların genellikle dakikada 200 ile 350 atım arasındaki yüksek bir hızla kasılmalarına neden olur. Fakat atriyumların bir tarafı kasılırken diğer tarafı gevşediği için atriyumların pompaladığı kanın miktarı düşüktür. Dahası, sinyaller A-V düğümüne hepsinin ventriküllere geçemeyeceği kadar çok hızla ulaşırlar. Çünkü A-V düğümünün ve A-V demetin refrakter dönemleri atriyum sinyallerinin yalnızca bir kısmını geçirecek kadar uzundur. Dolayısıyla, ventriküllerin her bir atımına karşılık atriyumlarda iki veya üç atım gerçekleşir.



Şekil 13-20. Atriyum flatteri ve fibrilasyonunda uyarıların yolları.



Şekil 13-21. Atriyum flatteri—2:1 ve 3:1 atriyum-ventrikül ritmi (II. derivasyon).

Atriyum flatterinin tipik EKG'si **Şekil 13-21**'de görülmektedir. Kas kütleleri kısmen uyumlu kasıldıkları için P dalgaları kuvvetlidir. Ancak, kayıtta atriyumların her iki veya üç atımı için sadece bir P dalgasını bir QRS-T kompleksinin izlediğine ve 2:1 ve 3:1 ritminin oluştuğuna dikkat ediniz.

KALP DURMASI

Kalbin ritim ve ileti sisteminin son bir ciddi bozukluğu *kalbin durmasıdır.* Bu, kalpteki bütün elektriksel kontrol sinyallerinin durmasına bağlıdır. Bu durumda, kendiliğinden oluşan hiçbir ritim kalmaz.

Kalp durması, özellikle *derin anestezi sırasında* hastaların yetersiz solunum nedeniyle ciddi hipoksiye girmelerine bağlı olarak meydana gelebilir. Hipoksi, kas liflerinin ve ileti liflerinin, zarlarının iki tarafında normal elektrolit yoğunluk farklarını korumalarını engeller. Bu da liflerin uyarılabilirliğini, kendiliğinden oluşan ritimlerini yok edecek kadar etkileyebilir.

Anesteziye bağlı kalp durması olaylarının çoğunda, uzun süreli (dakikalarca veya hatta saatlerce) kardiyopulmoner canlandırma normal bir kalp ritminin yeniden sağlanmasında oldukça başarılıdır. Bazı hastalarda ağır bir miyokard bozukluğu kalıcı veya yarı kalıcı kalp durmasına neden olarak ani ölüme yol açabilir. Bu durumun tedavisinde *implante edilmiş elektronik bir uyarı odağından* sağlanan ritmik elektriksel uyarılar hastaları aylar, hatta yıllarca hayatta tutmak için başarıyla kullanılmıştır.

Kaynaklar

Adler A, Rosso R, Viskin D, et al: What do we know about the "malignant form" of early repolarization? J Am Coll Cardiol 62:863, 2013.

Darby AE, DiMarco JP: Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Circulation 125:945, 2012.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.

John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 380:1520, 2012.

Lampert R: Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 128:1576, 2013.

Lee G, Sanders P, Kalman JM: Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509, 2012.

Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short. Lancet 372:750, 2008.

Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med 359:2245, 2008.

Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al: A clinical approach to early repolarization. Circulation 127:1620, 2013.

Olshansky B, Sullivan RM: Inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol 61:793, 2013.

Park DS, Fishman GI: The cardiac conduction system. Circulation 123:904, 2011.

Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 116:561, 2007.

Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI: Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. J Am Coll Cardiol 59:1733, 2012.

Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al: Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. Circulation 125:2933, 2012.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA: Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. J Am Coll Cardiol 62:169, 2013.

Shen MJ, Zipes DP: Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. Circ Res 114:1004, 2014.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.

Wazni O, Wilkoff B, Saliba W: Catheter ablation for atrial fibrillation. N Engl J Med 365:2296, 2011.

Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.



IV

ÜNİTE

Dolaşım



BÖLÜM 14

Dolaşım Sistemine Genel Bakış; Basınç, Akım ve Direncin Biyofiziği

Dolaşımın görevi, vücut dokularının gereksinimlerini karşılamaktır. Besinleri vücut dokularına taşımak, atık maddeleri uzaklaştırmak, hormonları vücudun bir bölümünden diğerine taşımak ve genel olarak yaşamı sürdürmek ve hücrelerin optimal işlevleri için vücudun tüm doku sıvılarında uygun çevre koşullarını sürdürmektir.

Çoğu dokulardaki kan akımının hızı, dokuların besin ihtiyacını karşılayacak şekilde düzenlenir. Dolaşım, böbrekler gibi bazı organlarda, bazı ek işlevlere de hizmet eder. Örneğin, böbreklere gelen kan akımı metabolik ihtiyaçlarından çok daha fazladır ve bu her dakikada büyük miktarda kanın filtre edilmesini gerektiren boşaltım işlevi ile ilgilidir.

Kalp ve kan damarları ise, dokulara gerekli kan akımını sağlamak için gerekli olan kalp debisini ve arter basıncını sağlayacak şekilde kontrol edilirler. Kan hacmini ve kan akımını kontrol eden mekanizmalar nelerdir ve bunların dolaşım sisteminin diğer işlevleri ile ilişkisi nedir? Bunlar dolaşımın bu bölümünde tartışacağımız konular ve sorulardan bazılarıdır.

DOLAŞIMIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Dolaşım sistemi, **Şekil 14-1**'de gösterildiği gibi, *sistemik dolaşım* ve *pulmoner dolaşım* olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sistemik dolaşım akciğerler dışındaki bütün vücut dokularının kan ihtiyacını karşıladığı için, *büyük dolaşım* veya *periferik dolaşım* diye de adlandırılır.

Dolaşımın İşlevsel Bölümleri. Dolaşımın işlevsel ayrıntılarını tartışmadan önce, dolaşımın her bir bölümünün rolünün anlaşılması önemlidir.

Arterlerin işlevi, kanı dokulara *yüksek basınç altında* taşımaktır. Bu nedenle arterler, güçlü damar duvarlarına sahiptirler ve kan arterlerde yüksek bir hızda akar.

Arteriyoller, arter sisteminin son küçük dallarıdır ve içinden kanın kapillerlere gönderildiği *kontrol kanalları* olarak görev yaparlar. Arteriyoller kendisini tamamen kapayabilen ya da birkaç kat genişlemesine izin veren güçlü kas tabakası ile sarılmıştır. Böylece arteriyoller dokuların ihtiyacına cevap olarak her doku bölgesinde kapillerlere geçen kan akımını büyük ölçüde değiştirebilir.

Kapillerlerin işlevi, sıvı, besin maddeleri, elektrolitler, hormonlar ve diğer maddelerin kan ile hücrelerarası sıvı arasında değişimini sağlamaktır. Bu göreve uygun olarak, kapillerlerin duvarları çok incedir ve su ve küçük moleküllü maddelere geçirgen olan çok sayıda *kapiller porları* içerirler.

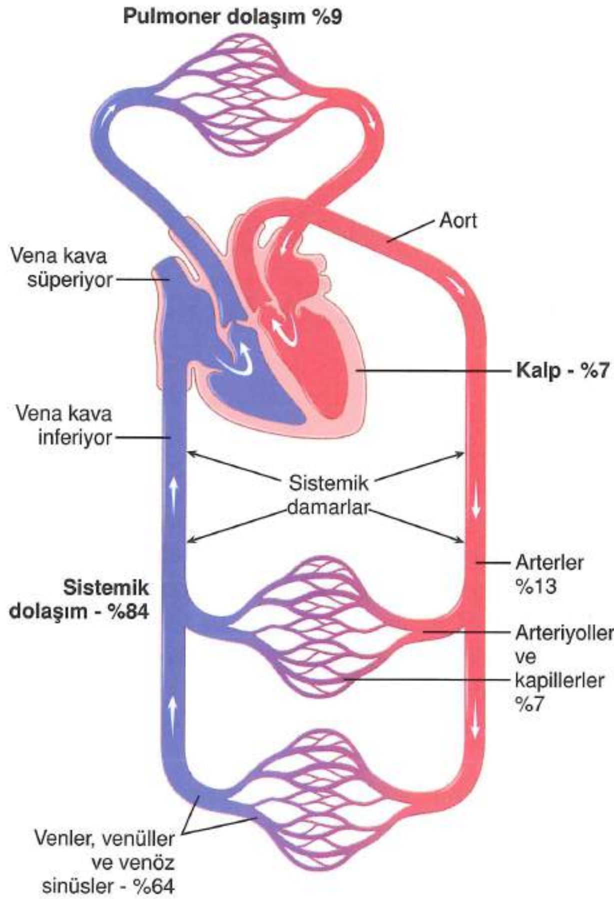
Venüller, kapillerlerden gelen kanı toplarlar ve birleşerek daha büyük venleri oluştururlar.

Venler, venüllerden kalbe kanın taşınması için taşıma kanalları olarak görev yaparlar; eşit derecede önemli olarak büyük bir kan deposu olarak hizmet görürler. Venöz sistemdeki basınç çok düşük olduğu için, venlerin duvarları incedir. Yine de daralma ya da gevşemelerini sağlayabilecek kadar kas içerirler, böylece dolaşım sisteminin gereksinimine göre fazla kanı az ya da çok miktarda depolayan, kontrol edilebilir bir depo olarak çalışırlar.

Dolaşımın Farklı Bölümlerinde Kan Hacimleri. Şekil 14-1 dolaşımın genel şemasını ve toplam kan hacminin yüzdesi olarak dolaşımın temel bölümlerindeki dağılımını göstermektedir. Örneğin, vücuttaki tüm kanın yüzde 84'ü sistemik dolaşımda, yüzde 16'sı ise akciğerde ve kalpte bulunur. Sistemik dolaşımda bulunan yüzde 84'ün yüzde 64'ü venlerde, yüzde 13'ü arterlerde, yüzde 7'si sistemik arteriyol ve kapillerlerde bulunur. Kalp kanın yüzde 7'sini, pulmoner damarlar yüzde 9'unu içerir.

En şaşırtıcı olanı, kapillerlerdeki kan hacminin düşük oluşudur. Yine de sistemik dolaşımın en önemli işlevi olan, maddelerin kan ile dokular arasındaki iki yönde difüzyonu burada gerçekleşmektedir. Bu işlev, ayrıntılı olarak Bölüm 16'da tartışılmıştır.

Enine Kesit Alanları ve Kan Akımının Hızı. Çeşitli tiplerdeki *sistemik damarların* yanyana konulduğu düşünülürse, bunların yaklaşık enine kesit alanları şöyle olacaktır:



Şekil 14-1. Dolaşım sisteminin farklı bölümlerinde kanın (toplam kanın yüzdesi olarak) dağılımı.

Damar	Enine kesit alanı (cm^2)
Aort	2,5
Küçük arterler	20
Arteriyoller	40
Kapillerler	2500
Venüller	250
Küçük venler	80
Vena kava	8

Venlerin kesit alanının arterlerinkinden daha büyük olduğuna özellikle dikkat ediniz; venlerin kendi çaplarındaki arterlerin ortalama yaklaşık dört katı kadar kesit alanları olduğu görülmektedir. Bu fark, arteryel sisteme göre venöz sistemde ne kadar büyük bir kan deposu bulunduğunu açıklar.

Dolaşım sisteminin her bölümünden her dakikada aynı miktarda kan akışı (F) olması gerektiğine göre, kan akım hızı (v), damarın enine kesit alanı (A) ile ters orantılıdır.

$$v=F/A$$

Böylece, dinlenim sırasında hız, aortta 33 cm/sn, fakat kapillerlerde bunun 1/1000 kadarı yani yaklaşık 0,3 mm/saniyedir. Bununla birlikte, kapillerlerin uzunlukları sadece 0,3-1 mm kadar olduğundan, kan kapillerlerde sadece 1 ile 3 saniye kadar kalır. Bu sürenin kısa olması şaşırtıcıdır; çünkü kapiller; duvarları boyunca gerçekleşen besin maddelerinin ve elektrolitlerin difüzyonu tümüyle bu kısa zamanda tamamlanmak zorundadır.

Dolaşımın Çeşitli Bölümlerinde Basınçlar. Kalp, kanı sürekli olarak aorta pompaladığı için, aorttaki basınç ortalama yaklaşık 100 mm Hg gibi yüksek bir değerdedir. Diğer yandan, kalbin pompalama etkinliği pulsatil olduğundan, **Şekil 14-2**'nin solunda görüldüğü gibi, arter basıncı 120 mm Hg'lık *sistolik* ve 80 mm Hg'lık *diyastolik* basınç değerleri arasında değişir.

Kan *sistemik dolaşımda* ilerledikçe, basıncı giderek düşer ve kanın kalbin sağ atriyumuna boşaldığı yer olan superiyor ve inferiyor vena kavaların sonuna ulaşıldığında yaklaşık 0 mm Hg olur.

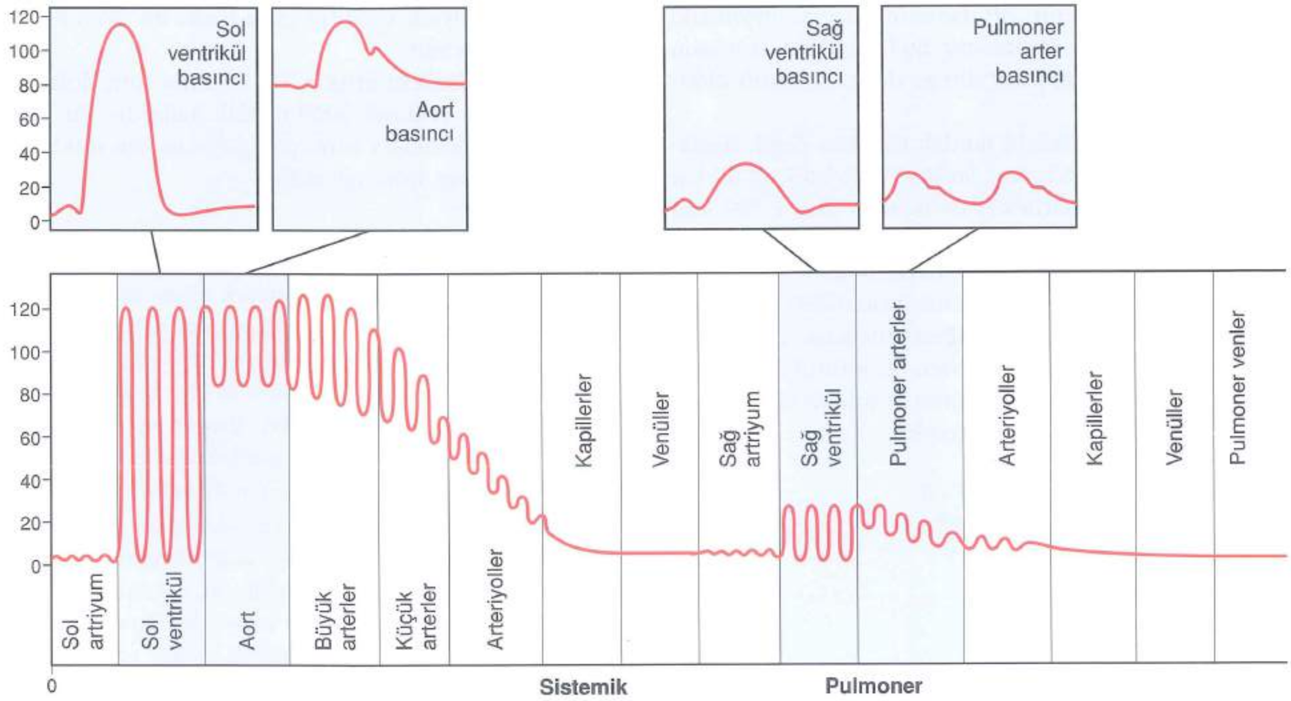
Sistemik kapillerlerdeki basınç, arteriyol ucunda 35 mm Hg'lık yüksek bir basınçtan, venöz uçtaki 10 mm Hg'lık düşük bir basınca kadar değişir; fakat damar yatağının büyük bir bölümündeki ortalama "fonksiyonel" basınç, yaklaşık 17 mm Hg'dır. Bu basınç, kapiller *porlarından* çok küçük miktarda plazma sızmasına neden olacak kadar düşük olduğu halde, besinler kolaylıkla dışarıdaki doku hücrelerine *difüze* olabilirler.

Şekil 14-2'nin sağında, *pulmoner dolaşımın* farklı bölümlerindeki basınçlar ayrı ayrı gösterilmiştir. Pulmoner arterlerde basınç, aortta olduğu gibi pulsatildir; fakat basınç düzeyi oldukça düşüktür. *Pulmoner arterin sistolik basıncı* yaklaşık 25 mm Hg, *diyastolik basıncı* yaklaşık 8 mm Hg, pulmoner damarın ortalama arteryel basıncı ise sadece 16 mm Hg'dır. Ortalama pulmoner kapiller basınç ortalama 7 mm Hg'dır. Yine de, bir dakikada akciğerlerden geçen kan akımı sistemik dolaşımdan geçen miktar ile aynıdır. Pulmoner sistemdeki düşük basınç akciğerlerin ihtiyacına uygundur; çünkü pulmoner kapillerdeki kanın, pulmoner alveollerdeki oksijen ve diğer gazlarla karşılaşması için gereken düzey bu kadardır.

DOLAŞIM İŞLEVİNİN TEMEL İLKELERİ

Dolaşım işlevinin ayrıntıları karmaşık olmakla birlikte, sistemin bütün işlevlerinin temelinde üç ana ilke bulunur.

1. *Vücuttaki bütün dokuların kan akımı hızı hemen daima doku gereksinimine göre hassas şekilde kontrol edilir.* Dokular aktif olduğunda, istirahattakinden daha fazla, bazen istirahat düzeyinin 20-30 katı kan akımına ihtiyaçları vardır. Fakat kalp, normalde debisini dinlenim durumundakine göre dört-yedi kattan fazla artıramaz. Böylece, belirli bir dokunun kan akımı artışına ihtiyacı olduğunda, vücudun bütün dokularında kan akımını artırmak mümkün değildir. Bunun yerine, her dokunun mikro-damarları sürekli olarak dokunun gereksinimlerini denetler; örneğin oksijen ve diğer besinlerin yeterli olup olmadığını ve karbondioksit ve diğer atık maddelerin



Şekil 14-2. Yatay durumda uzanan bir kişide dolaşım sisteminin farklı bölümlerinde normal kan basınçları.

birikip birikmediğini kontrol ederler. Bunlar, doğrudan yerel kan damarlarını etkilerler; genişleme ya da daralma oluşturarak yerel kan akımını hassas biçimde doku aktivitesi için gerekli düzeyde tutarlar. Ayrıca dolaşımın merkezi sinir sistemi tarafından sinirsel kontrolü ve hormonlar doku kan akımının kontrolüne ek yardım sağlarlar.

2. *Kalp debisi tüm yerel doku akımlarının toplamıdır.* Kan bir dokudan geçtikten sonra hızla venler yolu ile kalbe geri döner. Kalp, kendisine gelen bu artmış kan akımına cevap olarak, kanın neredeyse tamamını geri pompalar. Böylece, kalp dokuların ihtiyacına cevap veren otomatik bir sistem olarak çalışır. Bununla birlikte, kalp gerekli miktarda kan pompalamasını sağlamak için sıklıkla özel sinir sinyalleri şeklinde yardıma gereksinim duyar.
3. *Arter basıncının düzenlenmesi genellikle yerel kan akımının kontrolü veya kalp debisinin kontrolü mekanizmalarından bağımsızdır.* Dolaşım sistemi, arter basıncını düzenleyen yaygın bir sistemle donatılmıştır. Örneğin, eğer herhangi bir zamanda basınç 100 mm Hg'lık normal ortalama düzeyin altına düşerse, sinirsel refleksler, basıncı önceki normal değerine yükseltmek için saniyeler içinde, bir seri dolaşım değişikliğine neden olur. Sinirsel sinyaller özellikle (a) kalbin pompalama gücünü artırır, (b) kalbe daha fazla kan sağlamak için büyük venöz depoların kasılmasını sağlar ve (c) arter basıncını artırmak üzere büyük arterlerde daha fazla kan birikmesi için tüm vücuttaki arteriyollerin çoğunda genel daralmaya yol açar. Daha sonra, daha uzun dönemlerde, saatler ve günler içinde böbrekler, hem basıncını kontrol eden hormonları salgılamak, hem de kan hacmini düzenlemek yoluyla basınç kontrolünde önemli bir ek rol oynarlar.

Özet olarak, yerel dokuların gereksinimleri, dolaşım sistemi tarafından karşılanmaktadır. Bu bölümün kalan kısmında, kan akımının düzenlenmesinin temel ayrıntılarını, kalp debisinin ve arter basıncının kontrolünün ayrıntılarını tartışmaya başlayacağız.

BASINÇ, AKIM VE DİRENÇ ARASINDAKİ KARŞILIKLI İLİŞKİLER

Bir kan damarındaki akım, iki faktör tarafından belirlenir: (1) damarın iki ucu arasındaki kanın *basınç farkı* (damar "basınç gradyanı" da denir) kanı damarda iten kuvvettir, (2) *damar direnci* denilen, damar boyunca kan akımına karşı oluşan direnç. **Şekil 14-3** dolaşım sisteminin herhangi bir yerindeki bir kan damarı üzerinde bu ilişkileri göstermektedir.

P_1 damarın başlangıcındaki basıncı, P_2 diğer uçtaki basıncı göstermektedir. Direnç akmakta olan kan ile damar içindeki endotel arasında, damarın bütün iç yüzeyi boyunca oluşan sürtünme sonucu ortaya çıkar. Damar içindeki akım, *Ohm yasası* olarak adlandırılan aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

Burada F kan akımı, ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkı (P_1-P_2) ve R dirençtir. Bu formül kan akımının basınç farkı ile doğru, fakat direnç ile ters orantılı olduğunu gösterir.

Akım hızını damardaki mutlak basıncın değil, damarın iki ucu arasındaki basınç *farkının* belirlediğine dikkat ediniz. Örneğin, damarın her iki ucunda basınç 100 mm Hg ise, iki uç arasında basınç farkı olmadığı takdirde, 100 mm Hg basınca rağmen akım olmayacaktır.

Ohm yasası, önceki denklemde gösterildiği gibi, okuyucunun dolaşım hemodinamiğini anlaması için gerekli olan en önemli ilişkileri ifade eder. Bu formülün çok büyük önemi dolayısıyla okuyucunun formülün diğer cebirsel şekillerine de aşina olması gerekir:

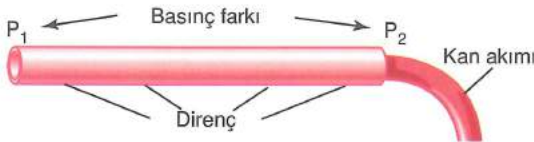
$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

KAN AKIMI

Kan akımı, dolaşımın belirli bir noktasından belirli bir zaman içinde geçen kan miktarı demektir. Genellikle kan akımı *dakikada mililitre* veya *dakikada litre* biçiminde belirtilirse de, saniyede mililitre ya da başka bir akım birimi ile de ifade edilebilir.

İstirahat halindeki erişkin bir insanda tüm dolaşımdaki kan akımı yaklaşık 5000 ml/dak kadardır. Bu, kalp tarafından bir dakikada aorta pompalanan kan miktarını belirttiği için *kalp debisi* adını alır.

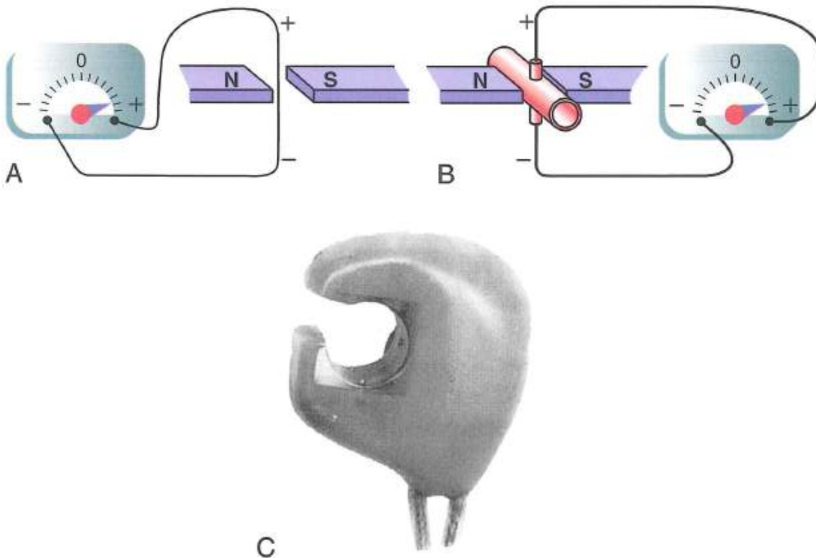


Şekil 14-3. Basınç, direnç ve kan akımı arasında karşılıklı ilişkiler. P_1, damarın başındaki basınç; P_2, damarın diğer ucundaki basınç.

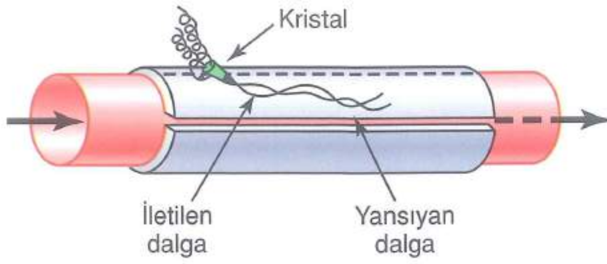
Kan Akımını Ölçme Yöntemleri. Akımı ölçmek için, birçok mekanik ve mekanoelektrik araçlar seri olarak bir kan damarına sokulabilir ya da bazı durumlarda olduğu gibi, damarın dışına uygulanabilir. Bunlara *akım-ölçerler* denilir.

Elektromanyetik Akımölçer. Damarı açmadan kan akımını ölçebilen aletlerin en önemlilerinden biri, elektromanyetik akımölçer olup, çalışma prensibi **Şekil 14-4**'te gösterilmiştir. **Şekil 14-4A** bir manyetik alanda çapraz şekilde hızla hareket eden bir telde elektromotif kuvvetin (elektrik voltajının) oluşumunu göstermektedir. Bu, elektrik jeneratöründe elektrik üretiminin çok iyi bilinen bir ilkesidir. **Şekil 14B'de** aynı ilkenin manyetik alanda hareket eden kanda elektromotor kuvvetin üretimine uygulanışı görülmektedir. Burada bir kan damarı kuvvetli bir mıknatısın kutupları arasına yerleştirilir ve elektrotlar damarın iki tarafına, manyetik alan çizgilerine dik olarak konur. Kan damardan aktığı zaman, iki elektrot arasında kan akım hızı ile orantılı olarak gelişen elektriksel voltaj uygun bir voltmetre ya da elektronik kayıt cihazı ile ölçülebilir. **Şekil 14-4C**'de büyük damarlarda kan akımını ölçmede kullanılan gerçek bir alet görülmektedir. Bu alet içinde, hem güçlü mıknatıs hem de elektrotlar bulunmaktadır.

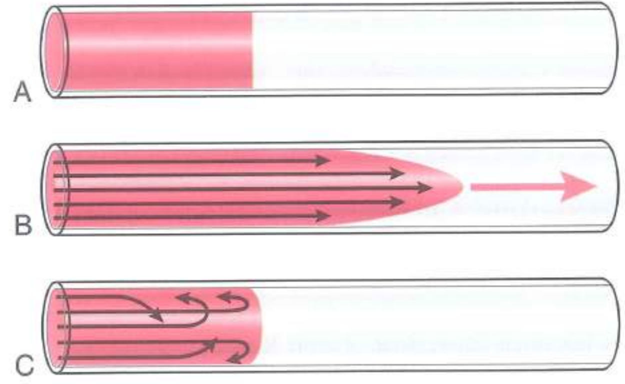
Elektromanyetik akımölçerin özel bir üstünlüğü, akımda 1/100 saniyeden daha kısa bir zaman içinde gelişen değişimleri kaydedebilmesi, böylece sabit akım kadar, akımdaki pulsatil değişimleri de doğru kaydetmeye elverişli olmasıdır.



Şekil 14-4. Elektromanyetik tipte bir akımölçer. (**A**) Elektromanyetik alandan geçerken bir telde elektriksel voltajın gelişmesi, (**B**) kuvvetli bir manyetik alan içine yerleştirilen damardan kan akışı sırasında damar üzerindeki elektrotlarda elektriksel voltajın gelişmesi ve (**C**) kan damarlarının çevresine kronik olarak takılabilen modern bir elektromanyetik akımölçer ucu.



Şekil 14-5. Ultrasonik Doppler akımölçer.



Şekil 14-6. A. Akım başlamadan önce iki sıvı (biri kırmızı boyalı, diğeri boyasız); **B.** Akım başladıktan 1 saniye sonra aynı sıvılar. **C.** Düzensiz bir şekilde hareket eden sıvı bileşenleri ile türbülan akım.

Ultrasonik Doppler Akımölçer. Elektromanyetik akımölçer ile aynı avantajların çoğuna sahip olan ve damara dışarıdan uygulanabilen diğer bir akımölçer **Şekil 14-5**'te gösterilen *ultrasonik Doppler akımölçer* cihazıdır. Bu cihazın duvarına küçük bir piezoelektrik kristal monte edilmiştir. Bu kristal uygun bir elektronik aygıta bağlanarak enerji verildiğinde, akım yönünde, kanın aktığı sürece saniyede birkaç yüzbin frekanslı bir ses iletir. Sesin bir kısmı akan kandaki kırmızı kan hücreleri tarafından yansıtılır. Bu yansıyan ultra-ses dalgaları, daha sonra kan hücrelerinden geriye kristale doğru dönerler. Bu yansıyan dalgaların frekansı iletilen dalgaların frekansından düşüktür, çünkü eritrositler iletici kristalden uzağa doğru hareket etmektedirler. Buna *Doppler etkisi* denir. (Bu etki düdük çalarak yaklaşan ve geçen bir tren sesi ile gözlenen etkinin aynısıdır. Düdük kişiye ulaştıktan sonra duyulan düdük sesinin frekansı tren yaklaşırken ani olarak düşer).

Şekil 14-5'deki akımölçerde çok yüksek frekanslı ses dalgaları belirli aralarla kesilerek, yansıyan dalgalar kristalden elektronik bir alet yardımı ile büyütülerek alınır. Cihazın diğer bir bölümü iletilen ve yansıyan dalgalar arasındaki frekans farkını tayin eder. Böylece kan akımının hızı tayin edilir. Kan damarının çapı değişmediği sürece, damardaki kan akımındaki değişiklikler doğrudan akış hızındaki değişikliklerle ilişkilidir.

Elektromanyetik akımölçer gibi, Doppler akım ölçer de akımdaki hızlı, pulsatil değişiklikleri ölçebildiği gibi, sabit akımı da kaydedebilir.

Damarlarda Kanın Laminer Akımı. Kanın uzun, düz bir damardan sabit bir hızla akışı düzgün bir akıştır. Bu akışta her kan tabakası çeperden aynı uzaklıktaki akım hatları üzerinden akmaya devam eder. Ayrıca kanın orta bölümü de damarın merkezindeki yerini korur. Bu çeşit akıma *laminer ya da düzgün akım* denir. Bunun tersi olan *türbülan akımda*, aşağıda belirtileceği gibi, kan damarda her doğrultuda akarak damar içinde sürekli karışır.

Laminer Akım Esnasında Parabolik Hız Profili. Laminer akım esnasında, damarın merkezindeki akım hızı daha dış tabakalardakinden çok fazladır. Bu, **Şekil 14-6**'da gösterilmiştir. **Şekil 14-6A**'daki damarın sol tarafına boya ile renklendirilmiş bir sıvı, sağ tarafına da renksiz bir sıvı konmuştur ve damarda akım yoktur. Sıvı akışı başlatıldığı zaman, **Şekil 14-6B**'de görüldüğü gibi, bir saniye sonra, iki sıvı arasında parabolik bir sınır çizgisi belirir. Damarın çeperine yakın sıvı kısmı güçlükle hareket ederken, çeperin az uzağındaki tabaka küçük bir mesafeye, ortadaki kısım daha uzağa hareket etmiştir. Bu etki, "kan akım hızının parabolik profili" olarak adlandırılır.

Parabolik profilin nedeni aşağıdaki gibidir: Damara değen tabakadaki sıvı molekülleri çeperle aralarındaki adezyon kuvveti nedeni ile daha yavaş hareket ederler. Diğer molekül tabakası bunların üzerinden kayar. Üçüncü ikincinin, dördüncü üçüncünün üzerinden, sonraki öncekinin üzerinde olacak şekilde kayar. Bundan dolayı damarın ortasındaki sıvı hızlı hareket edebilir, çünkü orta bölümle damar duvarı arasında birçok kayan molekül tabakası vardır. Böylece, merkeze daha yakın tabakalar daha dıştaki tabakalara göre giderek daha hızlı akabilir.

Bazı Özel Şartlarda Türbülan Kan Akımı. Kan akım hızı çok yüksek olduğunda, damardaki bir darlıktan geçtiğinde, keskin bir dönüş yaptığında ya da pürüzlü bir yüzey üzerinden geçtiğinde akım düzgün olmak yerine, türbülan (girdaplı) olabilir; (bkz. **Şekil 14-6C**). Türbülan akımda kan, damar boyunca olduğu kadar, çapraz yönde de akımlar şeklinde girdaplar oluşturarak akar ve bunlara *eddy akımları* denir. Bunlar, hızlı akan bir ırmağın daraldığı yerde görülen girdaplara benzer.

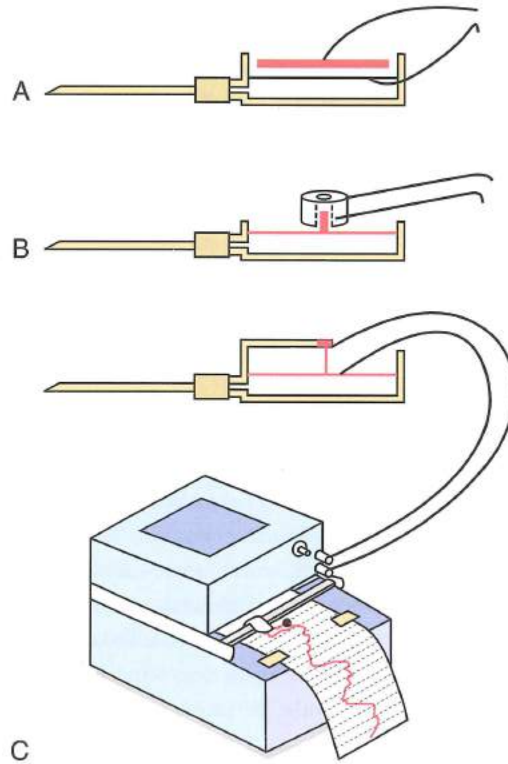
Eddy akımları mevcut ise, damardaki kanın sürtünmesine çok fazla miktarda eddy akımlarının eklenmesi nedeniyle kan düzgün akımda olduğundan çok daha büyük bir dirençle karşılaşarak akar.

Türbülan akıma eğilim, aşağıdaki denklemde ifade edildiği gibi, kan akım hızı, kan damarının çapı ve kanın yoğunluğu ile doğru orantılı, kanın viskozitesi ile ters orantılı olarak artar.

$$Re = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

Burada *Re*, *Reynolds sayısıdır* ve türbülans oluşma eğiliminin bir ölçüsüdür; *v* kan akımının ortalama hızıdır (santimetre/saniye), *p* yoğunluk ve *n* viskozite (pois cinsinden)'dir. Kanın viskozitesi normal olarak, 1/30 pois ve yoğunluğu 1'den az büyüktür. Reynolds sayısı 200-400'ün üzerine çıktığında damarların bazı dallarında türbülan akım oluşacaktır, fakat damarın düzgün bölümleri boyunca sönecektir. Ancak Reynolds sayısı yaklaşık 2000'in üzerine çıktığında kıvrımsız, düzgün yüzeyli bir damarda bile genellikle türbülans oluşacaktır.

Vasküler sistemdeki akım için Reynolds sayısı büyük arterlerde 200-400'e yükselse bile sonuç olarak bu damarların dallarındaki akımda neredeyse daima türbülans vardır. Aortun ve pulmoner arterin proksimal bölümlerinde ventrikül ejeksiyonunun hızlı fazı esnasında Reynolds sayısı birkaç bine yükselebilir. Bu, proksimal aortta ve pulmoner arterde önemli derecede türbülansa neden olur. Buralarda türbülansa neden olabilen birçok koşul mevcuttur: (1) yüksek kan akım hızı, (2) akımın pulsatil özelliği, (3) damar çapındaki ani değişiklik ve (4) geniş damar çapı. Bununla birlikte, küçük damarlarda Reynolds sayısı hemen hiçbir zaman türbülans oluşturacak kadar yükselmez.



Şekil 14-7. Hızlı değişen kan basınçlarını kaydetmek için kullanılan üç elektronik transdüser tipinin ilkeleri (metin içinde açıklanmıştır).

KAN BASINCI

Standart Basınç Birimleri. Kan basıncı hemen daima milimetre civa (mm Hg) cinsinden ölçülür. Çünkü Poiseuille tarafından 1846 yılında icat edildiğinden beri kan basıncının ölçümü için standart olarak civalı manometreler kullanılmıştır. Gerçekten, kan basıncı *kanın damar çeperinin herhangi bir birim alanına uyguladığı basınç* demektir. Bir damarda basıncın 50 mm Hg olduğu söylendiği zaman bu, kanın uyguladığı kuvvetin bir civa sütununu yerçekimine karşı 50 mm'lik yüksekliğe çıkarmaya yeterli olduğu anlamına gelir. Eğer basınç 100 mm Hg ise, civa sütununu 100 milimetre yukarıya çıkaracak demektir.

Bazen basınç santimetre su (cm H_2O) cinsinden ölçülür. 10 cm'lik bir su basıncı, su sütununu yer çekimine karşı 10 cm'ye çıkarmaya yeterli basınç demektir. *Bir milimetre civa basıncı 1,36 cm su basıncına eşittir;* çünkü civanın özgül ağırlığı suyun 13,6 katı ve 1 santimetre 1 milimetrenin 10 katıdır.

Kan Basıncının Ölçümünde Yüksek Duyarlıklı Yöntemler. Civalı manometredeki civanın eylemsizliği çok büyük olduğundan hızla inip çıkamaz. Bu nedenle, civalı manometreler sabit basınç düzeyini kaydetmek için mükemmel bir araç olduğu halde, her 2 -3 saniyede birden fazla oluşan döngüsel basınç değişikliklerine cevap veremez. Basınçtaki hızlı değişimleri kaydetmek istenildiğinde başka tipteki kaydediciler gerekir. **Şekil 14-7**'de üç elektronik basınç *transdüserinin* temel prensipleri gösterilmiştir. Bunlar kan basıncını ve/veya basınçtaki hızlı değişiklikleri elektrik sinyallerine çevirerek, yüksek hızdaki elektrikli kaydedicilere kaydetmek için yaygın biçimde kullanılırlar. Transdüserlerin her birinde sıvı bölmesinin bir duvarını oluşturan çok ince ve çok esnek bir metal zar bulunur. Bu sıvı bölmesi, bir iğne ya da kateterle içindeki basıncın ölçüleceği damara bağlanır. Basınç yükseldiği zaman zar hafifçe kabarır ve basınç düştüğü zaman dinlenim durumuna döner.

Şekil 14-7*A*'da, zarın santimetrenin birkaç yüzde biri kadar yukarısına basit bir metal plak yerleştirilmiştir. Zar kabardığı zaman plakaya yaklaşır, bu da ikisi arasındaki *elektriksel kapasitansı* artırır ve kapasitanstaki bu değişiklik uygun bir elektronik sistem kullanılarak kaydedilebilir.

Şekil 14-7*B*'de zarın üzerinde küçük bir demir parçası bulunmaktadır ve bu demir parçası yukarıda bulunan elektrikli tel bobinin içindeki boşluğun merkezine doğru hareket edebilir. Demirin bobinin içine doğru hareketi bobinin *indüktansını* artırır ve bu da elektronik olarak kaydedilebilir.

Son olarak, **Şekil 14-7*C***'de çok ince ve gergin bir rezistans teli zara bağlanmıştır. Bu tel çok fazla gerildiği zaman direnci yükselir; daha az gerildiği zaman direnci azalır. Bu değişiklikler de elektronik bir sistem aracılığı ile kaydedilebilir.

Elektriksel sinyaller transdüserden amplifikatöre ve sonra da uygun bir cihaza gönderilerek kaydedilir. Bu yüksek derecede duyarlı kayıt sistemlerinin bazıları ile saniyede 500 kadar basınç değişikliği döngüsü doğru biçimde kaydedilmiştir. Yaygın olarak kullanılan kaydediciler, **Şekil 14-7C**'de gösterilen kayıt kağıtları kullanılarak saniyede 20-100 döngü kadar hızda olan basınç değişikliklerini kaydedebilirler.

KAN AKIMINA DİRENÇ

Direnç Birimleri. Direnç kan damarlarındaki kan akışını engelleyen bir durumdur; fakat doğrudan ölçülmesini sağlayan bir yöntem yoktur. Bunun yerine, direnç kan akımı ve damardaki iki nokta arasındaki basınç farkının ölçülmesinden hesaplanmalıdır. Eğer iki nokta arasındaki basınç farkı 1 mm Hg ve akım 1 ml/sn ise, direncin 1 *perifer direnci birimi (PRU* şeklinde kısaltılır) olduğu söylenir.

Direncin CGS Birimleri ile İfadesi. Bazen direnci ifade etmek için, temel CGS (santimetre, gram, saniye) birimleri olarak isimlendirilen fizik birimleri kullanılır. Bu birim, din saniye/cm'dir. Bu birimlerle direnç, aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

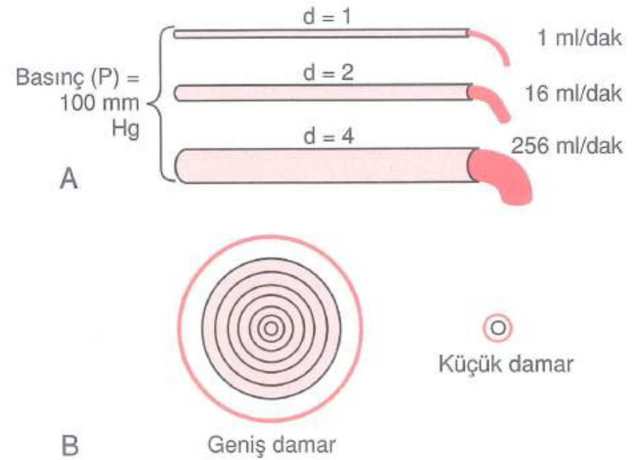
$$R\left(\frac{\text{din sn}}{\text{cm}^5}\text{cinsinden}\right)=\frac{1333 \times \text{mm Hg}}{\text{ml/sn}}$$

Toplam Periferdeki Damar Direnci ve Toplam Pulmoner Damar Direnci. Tüm dolaşım sistemindeki kan akımının hızı kalbin kanı pompalama hızına eşittir—yani kalp debisine eşittir. Yetişkin bir insanda, bu oran ortalama 100 ml/sn'dir. Sistemik arterlerle sistemik venler arasındaki basınç farkı yaklaşık 100 mm Hg'dır. Dolayısıyla, *toplam perifer direnci* olarak adlandırılan tüm sistemik dolaşımdaki direnç 100/100 veya 1 perifer direnci birimi (PRU)'dir.

Vücuttaki tüm kan damarlarının güçlü bir şekilde daraldığı durumlarda, toplam perifer direnci bazen 4 PRU'ya kadar çıkabilir. Bunun aksine, damarların ileri derecede dilate olduğu durumlarda direnç 0,2 PRU seviyelerine kadar düşebilir.

Pulmoner sistemde, ortalama pulmoner arter basıncı yaklaşık 16 mm Hg ve ortalama sol atriyum basıncı yaklaşık 2 mm Hg'dır. Buna göre, net basınç farkı 14 mm Hg olarak bulunur. Dolayısıyla, kalp debisi ortalama 100 ml/sn ile normal değerinde olduğu zaman, *toplam pulmoner damar direnci* yaklaşık olarak 0,14 PRU (sistemik dolaşımdakinin yaklaşık yedide biri kadar) olarak hesaplanır.

Bir Damarda Kanın "İletkenliği" Direnç ile Ters Orantılıdır. İletkenlik, belirli bir basınç farkına karşılık bir damardaki kan akımının ölçüsüdür. Bu genellikle ml/sn/mm Hg olarak ifade edilir; fakat litre/sn/mm Hg veya herhangi başka kan akımı ve basınç birimleri ile de belirtilebilir.



Şekil 14-8. A. Kan akımı üzerine damar çapının etkisinin gösterilmesi. **B.** Değişik hızlarda akan kan akımının içi içe halkaları; damar duvarından uzaklaştıkça, akım hızlanmaktadır. d, çap; P, damarların iki uçları arasındaki basınç farkı.

Aşağıdaki eşitlikten de anlaşılacağı gibi iletkenlik direncin tersidir:

$$\text{İletkenlik}=\frac{1}{\text{Direnç}}$$

Bir Damarın Çapındaki Çok Küçük Değişiklikler İletkenliğini Önemli Ölçüde Değiştirebilir. Kan akımı düz bir şekilde devam ediyorsa, bir damarın çapındaki çok küçük değişiklikler damarın kanı iletme yeteneğinde büyük değişikliklere neden olabilir. Bu durum, **Şekil 14-8*A***'da gösterilen deney ile ortaya konulmuştur. Şekilde çapları ortalama olarak 1, 2 ve 4 olan ancak damarların iki ucu arasındaki basınç farklılığının aynı olduğu (100 mm Hg) üç damar gösterilmektedir. Bu damarların çapı sadece 4 kat arttığı halde kan akımı sırasıyla 1, 16 ve 256 ml/dak olur; yani kan akımı 256 kat artmıştır. Sonuç olarak, kan damarının iletkenliği aşağıdaki formülde olduğu gibi *çapın dördüncü kuvveti* ile orantılı artar.

$$\text{İletkenlik} \propto \text{Çap}^4$$

Poiseuille Yasası. Çapın büyümesi ile iletkenlikte görülen bu büyük artışın nedeni **Şekil 14-8*B*** ile açıklanabilir. Şekilde bir küçük ve bir büyük damarın enine kesitleri görülmektedir. Damarların içindeki konsantrik halkalar, her halkadaki hızın daha önceki bölümde tartışılan *laminer* akım nedeni ile diğerlerinden farklı oluşunu göstermektedir. Öyle ki, damar çeperine değen halkadaki kan, damar endoteli ile arasındaki adezyon nedeni ile zorlukla akmaktadır. İkinci halkadaki kan onun üstünden kaymakta ve bu

yüzden daha büyük hızla akmaktadır. Üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı halkalarda kan aynı şekilde giderek artan hızlarda akmaktadır. Böylece, damar duvarına en yakın kan en yavaş, ortadaki ise son derece hızlı akmaktadır.

Küçük damarlarda hemen bütün kan çepere yakındır. Bu nedenle, kanın çok hızlı akan merkez akımı bulunmamaktadır. Akan kanın bütün konsantrik halkalarındaki hızları birleştirerek ve bu hızları halkaların alanları ile çarparak *Poiseuille yasası* olarak bilinen aşağıdaki formül elde edilebilir:

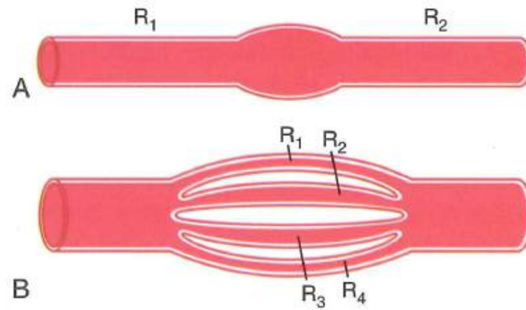
$$F \rightarrow \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

Burada *F* kanın akış hızı, *ΔP* damarın iki ucu arasındaki basınç farkı, *r* damarın yarıçapı, *l* damarın uzunluğu ve *η* kanın viskozitesidir.

Denklemde özellikle kan akım hızının damarın *yarıçapının dördüncü kuvveti* ile doğru orantılı olduğuna dikkat ediniz. Bu durum bir kez daha bir damardan kan akış hızını belirleyen tüm faktörler içinde en önemlisinin, kan damarının çapı (yarıçapın iki katına eşittir) olduğunu ortaya koymaktadır.

Arteriyol Direncinin Saptanmasında Damar Çapının Önemi "Dördüncü Kuvvet Yasası". Sistemik dolaşımda, kan akımına karşı duran toplam sistemik direncin yaklaşık üçte ikisi, küçük arteriyollerdeki arteriyol direncidir. Arteriyollerin iç çapları çok fazla, 4 mikrometreden 25 mikrometreye kadar değişir. Bununla birlikte, güçlü damar duvarı yapıları iç çaplarını 4 kata kadar değiştirmelerine izin verir. Daha önce damar çapları ile kan akımı arasındaki ilişkide söz edilen dördüncü kuvvet yasasına göre, damar çapında 4 katlık artış kan akımında 256 kat artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle, dördüncü kuvvet yasası, arteriyollerin sinirsel sinyallere ya da yerel dokudaki kimyasal sinyallere damar çapında sadece küçük değişikliklerle cevap vermesine, kan akımını ya tamamen kesmesine ya da kan akımında büyük artışlara yol açmasına neden olur. Gerçekten, maksimum arteriyol daralması ve maksimum arteriyol dilatasyonu sınırları arasında küçük doku alanları içinde yüz kattan fazla değişiklik kaydedilmiştir.

Seri ve Paralel Düzenlenmiş Damar Devrelerinde Kan Akımına Karşı Direnç. Kan, kalp tarafından seri ve paralel şekilde düzenlenmiş binlerce kilometre uzunluğundaki kan damarları içinde sistemik dolaşımın yüksek basınçlı bölgelerinden (yani, aort) düşük basınçlı bölgelerine (yani, vena kava) pompalanır. Arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venler seri olarak düzenlenmişlerdir. Kan damarları seri şekilde düzenlendiğinde her bir kan damarının içindeki akım aynıdır ve kan akımına karşı olan toplam direnç (R_{toplam}), her bir damardaki dirençlerin toplamına eşittir.



Şekil 14-9. A. Seri ve **B.** Paralel damarlarda dirençler (R).

Böylece, toplam perifer damar direnci, arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venlerin dirençlerinin toplamına eşittir. **Şekil 14-9*A***'da gösterilen örnekte, toplam damar direnci R_1 ve R_2'nin toplamına eşittir.

Kan damarları vücuttaki birçok organ ve dokunun kan ihtiyacını karşılayan paralel devreler oluşturmak çok sayıda dallara ayrılmışlardır. Bu paralel düzen her dokuya diğer dokulara olan kan akımından bağımsız biçimde, büyük ölçüde kendi kan akımını düzenleme olanağı tanır.

Paralel düzenlenmiş kan damarları için **(Şekil 14-9*B*)** kan akımına karşı olan toplam direnç şu şekilde ifade edilir.

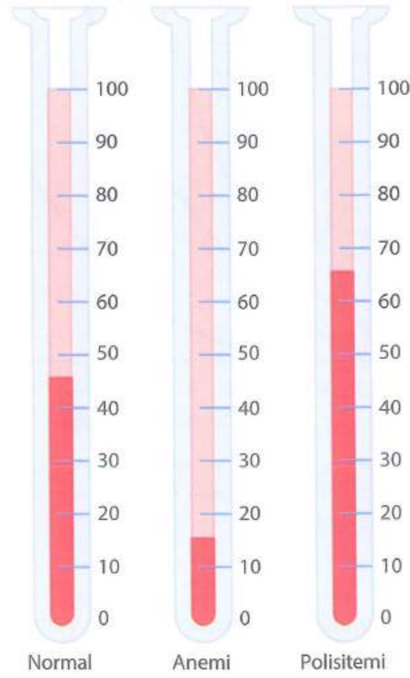
$$\frac{1}{R_{toplam}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \ldots$$

Aynı basınç farkı için, bu paralel sistemdeki kan akımının, herhangi bir tek kan damarındakine göre daha fazla olacağı açıktır. Böylece, toplam direnç, tek kan damarındakinden çok daha düşüktür. **Şekil 14-9*B***'deki paralel damarlardan her birindeki akım, diğer paralel kan damarlarının direnci ile değil, basınç farkı ve kendi direnci tarafından belirlenir. Bununla birlikte, kan damarlarının herhangi birinin direncinin artması, toplam damar direncini artırır.

Bir devreye başka kan damarı eklemenin toplam damar direncini azaltması zıt görünmektedir. Bununla birlikte, ilave kan damarı, devredeki kan akımını kolaylaştırır. Çünkü her bir paralel damar, kan akımı için ek bir yol ya da *iletkenlik* demektir: Toplam iletkenlik (C_{toplam}) her bir paralel yoldaki iletkenliğin toplamıdır.

$$C_{toplam} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

Örneğin, beyin, böbrek, kas, gastrointestinal sistem, deri ve koroner dolaşımlar paralel düzenlenmişlerdir ve her doku sistemik dolaşımın tüm iletkenliğine katkı sağlar. Her bir dokunun kan akımı toplam kan akımının (kalp debisinin) bir bölümüdür ve basınç farkının yanısıra dokudaki kan akımına karşı direnç (iletkenlik ile ters orantılı) tarafından belirlenir. Bu yüzden bir bacağın ampütasyonu ya da bir böbreğin cerrahi olarak çıkarılması



Şekil 14-10. Sağlıklı (normal) bir kişide, anemisi ve polisitemisi olan hastalarda hematokrit değerleri. Rakamlar, eritrositlerden oluşan kanın yüzdesini göstermektedir.

ile bir paralel devre uzaklaştırılmış olur ve toplam perifer damar direnci artarken, toplam damar iletkenliği ve toplam kan akımı (yani kalp debisi) azalır.

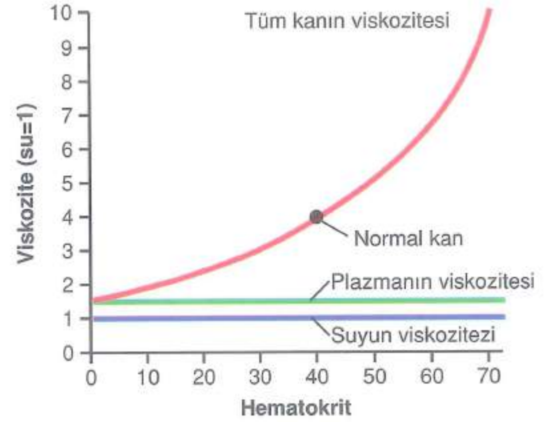
Kanın Hematokriti ve Viskozitesinin Damar Direnci ve Kan Akımı Üzerine Etkisi

Poiseuille eşitliğindeki önemli bir diğer faktörün de kanın viskozitesi olduğuna dikkat ediniz. Tüm diğer faktörler sabit kalmak koşulu ile, viskozite ne kadar büyükse, damardaki kan akımı o kadar azalır. Ayrıca, *normal kan viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık üç katıdır.*

Fakat kanı bu kadar viskoz yapan nedir? Bunun başlıca nedeni, kanda asılı şekilde duran çok miktardaki eritrositin her birinin diğer hücrelere ve damar duvarına karşı büyük bir sürtünme oluşturmasıdır.

Hematokrit—Kandaki Eritrositlerin Yüzde Oranı. Eğer bir kişinin hematokriti 40 ise, kan hacminin yüzde kırkı hücre, geri kalanı plazmadır. Erişkin erkeklerde hematokrit ortalama 42 iken kadınlarda 38 kadardır. Bu değerler kişilerde anemi olup olmamasına, vücut aktivitesine, kişinin yaşadığı yüksekliğe göre çok geniş sınırlar arasında değişir. Hematokritteki bu değişiklikler Bölüm 33'te eritrositler ve onların oksijen taşıma işlevi ile ilişkisi açısından tartışılmıştır.

Hematokrit **Şekil 14-11**'de gösterildiği gibi, dereceli bir tüpte kanın santrifüj edilmesiyle belirlenir. Ölçü işaretlerinden hücrelerin yüzdesi doğrudan okunabilir.



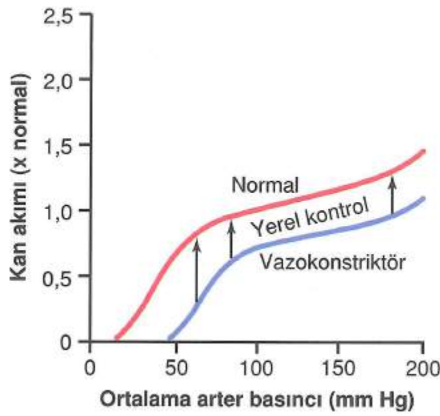
Şekil 14-11. Hematokritin kan viskozitesine etkisi. (Su viskozitesi = 1.)

Hematokritteki Artış Kan Viskozitesini Belirgin Şekilde Artırır. Hematokrit artarken kanın viskozitesi de **Şekil 14-11**'de gösterildiği gibi aşırı biçimde artar. Normal hematokritte tam kanın viskozitesi yaklaşık 3-4'tür. Bu da, tüm kanın damarda akımını sağlamak için, aynı kan damarından suyun akışını sağlayacak basınca göre 3-4 kat fazla basınç gerektiğini gösterir. *Polisitemide* olduğu gibi, hematokrit 60 veya 70'e yükseldiği zaman, kan viskozitesi suyunkinin 10 katı kadar olabilir ve kanın damarlardaki akışı büyük ölçüde yavaşlamıştır.

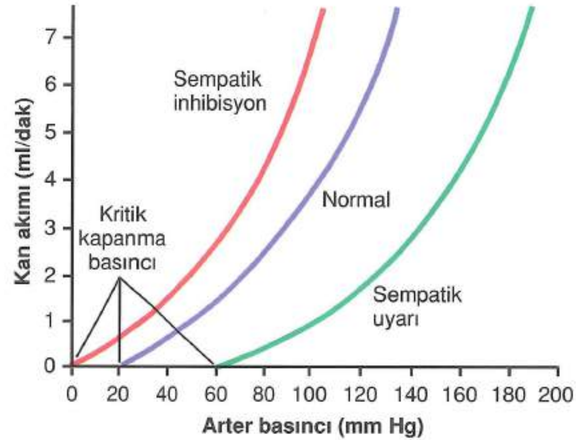
Kan viskozitesini etkileyen diğer faktörler plazmadaki proteinlerin konsantrasyonu ve tipleridir. Fakat bu etkiler, hematokritin etkisinin yanında o kadar küçüktür ki, çoğu hemodinamik çalışmada fazla dikkate alınmaz. Kan plazmasının viskozitesi suyunkinin yaklaşık 1,5 katıdır.

BASINCIN DAMAR DİRENCİ VE DOKU KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİLERİ

"Otoregülasyon" Arter Basıncının Doku Kan Akımı Üzerindeki Etkisini Azaltır. Buraya kadar olan tartışmadan, arter basıncındaki artışın, vücudun çeşitli dokularının kan akımında orantılı bir artışa neden olması beklenir. Ancak genellikle pek çok dokuda arter basıncının kan akımı üzerine etkisi, **Şekil 14-12**'de görüldüğü gibi, beklenenden daha azdır. Bunun nedeni, arter basıncındaki artışın yalnız kanı damarlarda ilerletmekle kalmayıp, aynı zamanda Bölüm 17'de tartışıldığı gibi, yerel kontrol mekanizmalarının aktivasyonu ile birkaç saniyede damar direncinde kompensatuvar bir artışı başlatmasıdır. Bunun aksine, arter basıncındaki azalmalar ile, çoğu dokuda damar direnci aniden düşer ve kan akımı kısmen sabit kalır. Her dokunun, 70-175 mm Hg arasındaki arter basıncı değişiklikleri esnasında kendi damar direncini düzenleyebilme ve normal kan akımını devam ettirebilme yeteneğine *kan akımının otoregülasyonu* adı verilir.



Şekil 14-12. İskelet kası gibi bir dokuda birkaç dakikalık bir süre zarfında arter basıncındaki değişikliklerin kan akışı üzerine etkisi. 70 ve 175 mm Hg'lık basınçlarda kan akımının "otoregüle" edildiğine dikkat ediniz. Mavi çizgi, sempatik sinir stimulasyonu ya da norepinefrin, anjiyotensin II, vazopresin ya da endotelin gibi hormonların neden olduğu vazokonstriksiyonun bu ilişkiler üzerine etkilerini gösteriyor. Doku kan akımının düşüklüğü, kan akımını normale döndüren lokal otoregülatör mekanizmaların aktive olması nedeniyle nadiren birkaç saatten fazla sürebilir.



Şekil 14-13. Damarın sempatik uyarılmasının artırılması ya da azaltılması ile oluşturulan vasküler tonusun farklı derecelerinde bir *pasif* kan damarından kan akımına arter basıncının etkisi.

Şekil 14-12'deki kan akımındaki değişikliklerin, kan damarlarını *daraltan* güçlü sempatik uyarılma ile olabileceğine dikkat ediniz. Benzer şekilde, *norepinefrin, anjiyotensin II, vazopresin veya endotelin* gibi hormonal vazokonstriktörler de kan akımını en azından geçici bile olsa azaltabilirler.

Arter basıncındaki artışlar veya vazokonstriktörlerin artmış düzeyleri devam etse bile, çoğu dokuda kan akımı değişiklikleri nadiren birkaç saatten fazla sürer. Kan akımındaki bu göreceli sabitliğin nedeni, doku ihtiyaçlarına uygun bir kan akışını sağlamak üzere her dokunun yerel otoregülatuvar mekanizmalarının vazokonstriktörlerin etkilerini geçersiz kılmasıdır.

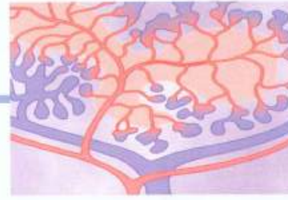
Pasif Damar Yataklarında Basınç-Akım İlişkisi. Otoregülasyon sergilemeyen izole kan damarları veya dokularda, arter basıncındaki değişiklikler kan akımı üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Gerçekten de, basıncın kan akımı üzerindeki etkisi, **Şekil 14-13**'te yukarı doğru kıvrılan eğrilerde görüldüğü gibi, Poiseuille yasasına göre tahmin edilenden daha büyük olabilir. Bunun nedeni, arter basıncındaki artışın, yalnız kanı damarlarda iten kuvveti artırmakla kalmayıp, aynı zamanda elastik damarları genişleterek damar direncini de *azaltmasıdır.* Bunun aksine, azalmış gerilme basıncına bağlı olarak elastik damarların giderek kollapsı nedeniyle, pasif kan damarlarındaki azalmış kan basıncı direnci artırır. Kan basıncı *kritik kapanma basıncı* olarak adlandırılan kritik bir düzeyin altına düştüğü zaman kan damarları tamamen kollabe olduğu için kan akımı durur.

Şekil 14-13'de gösterildiği gibi, sempatik uyarı ve diğer vozokonstriktörler pasif basınç-akım ilişkisini değiştirebilirler. Böylece, sempatik uyarının *inhibisyonu* damarları *çok genişleterek* kan akımını iki kat ya da daha fazla artırabilir. Bunun aksine, çok kuvvetli sempatik uyarı damarları o kadar *daraltabilir* ki, kan akımı bazen yüksek arter basıncına rağmen birkaç saniyeliğine sıfıra kadar inebilir.

Gerçekte, dokuların pasif basınç-akım ilişkisini sergilediği az sayıda fizyolojik durum vardır ve bu ilişki **Şekil 14-13**'de gösterilmiştir. Otoregülasyonun arter basıncının akut değişikliklerinde etkin olmadığı dokularda bile, Bölüm 17'de tartışıldığı gibi basınç değişiklikleri sürekli hale geldiğinde kan akımı doku ihtiyacına göre düzenlenir.

Kaynaklar

Bölüm 15'deki kaynaklara bakınız.



BÖLÜM 15

Damarların Gerilebilirliği ve Arteryel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri

ÜNİTE IV

DAMARLARIN GERİLEBİLİRLİĞİ

Bütün kan damarlarının *gerilebilir* olması vasküler sistemin önemli bir özelliğidir. Arterlerin gerilebilir doğası kalpten pulsatil olarak pompalanan kana uyum göstermelerine ve basınç pulsasyonlarını ortalama bir değerde tutmalarına imkan verir. Bu özellik dokuların çok küçük damarlarının içinde düzgün ve sürekli bir kan akışını sağlar.

Tüm damarlar arasında en fazla gerilebilme yeteneği olan damarlar venlerdir. Venöz basınçta hafif bir artış bile venlerin 0,5-1 litre fazladan kan depolamalarına neden olur. Bu nedenle venler, gerektiğinde dolaşımın başka bir yerinde kullanılmak üzere büyük miktarlardaki kanın depolanması için bir *depo işlevi* görürler.

Damarların Gerilebilirliği İle İlgili Birimler. Damarların gerilebilirliği normalde basınçtaki her mmHg'lık artış için hacimdeki oransal artış şeklinde ve aşağıdaki formüle göre ifade edilir:

$$\text{Damar gerilebilirliği} = \frac{\text{Hacimde artış}}{\text{Basınçta artış x Orijinal hacim}}$$

Buna göre, 1 mmHg'lık bir basınç artışı önceden 10 ml kan içeren bir damarda 1 ml'lik bir hacim artışına neden oluyorsa, gerilebilirlik her mm Hg başına 0,1 veya mm Hg başına yüzde 10 olacaktır.

Venler Arterlere Göre Çok Daha Fazla Gerilebilirler. Arter duvarı ven duvarından daha kalın ve çok daha güçlüdür. Bu nedenle, venler arterlere göre yaklaşık sekiz kat daha fazla gerilebilirler. Yani, belirli bir basınç artışı bir vendeki kan miktarını, benzer büyüklükteki bir arterdekine göre sekiz kat fazla artırır.

Pulmoner dolaşımdaki venlerin gerilebilirlikleri sistemik dolaşımdaki venler ile benzerdir. Bununla birlikte, pulmoner arterler normalde sistemik arterlerin yaklaşık altıda biri kadar bir basınç altında bulunurlar ve buna göre gerilebilirlikleri de sistemik arterlere oranla yaklaşık altı kat daha fazladır.

DAMAR KOMPLİYANSI (VEYA DAMAR KAPASİTANSI)

Hemodinamik çalışmalarda, genellikle dolaşımın belirli bir bölgesinde her bir mm Hg basınç artışına karşılık depo edilebilen *toplam kan miktarını* bilmek, damarların tek tek gerilebilirliklerini bilmekten çok daha önemlidir. Bu değere söz konusu damar yatağının *kompliyansı* veya *kapasitansı* denir ve şu şekilde ifade edilir,

$$\text{Damarın kompliyansı} = \frac{\text{Hacimde artış}}{\text{Basınçta artış}}$$

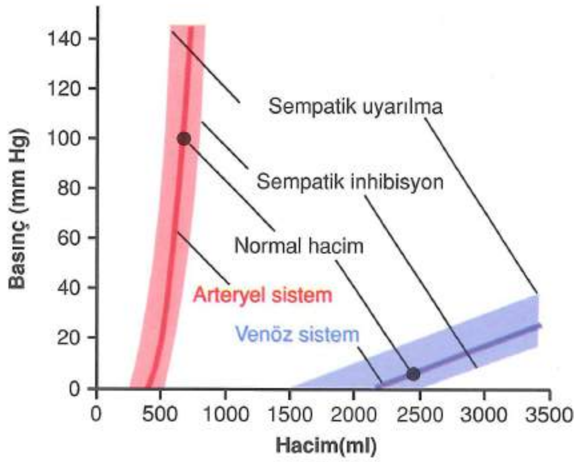
Kompliyans ve gerilebilirlik birbirlerinden oldukça farklıdır. Çok gerilebilen küçük hacimdeki bir damarın, büyük hacme sahip ancak daha az gerilebilen bir damardan daha düşük olabilir, çünkü, *kompliyans gerilebilirlik ile hacmin çarpımına eşittir.*

Sistemik bir venin kompliyansı eşdeğeri olan bir artere göre yaklaşık 24 kat fazladır, çünkü yaklaşık olarak 8 kat daha fazla gerilebilir ve 3 kat daha fazla hacme sahiptir (8 x 3 = 24).

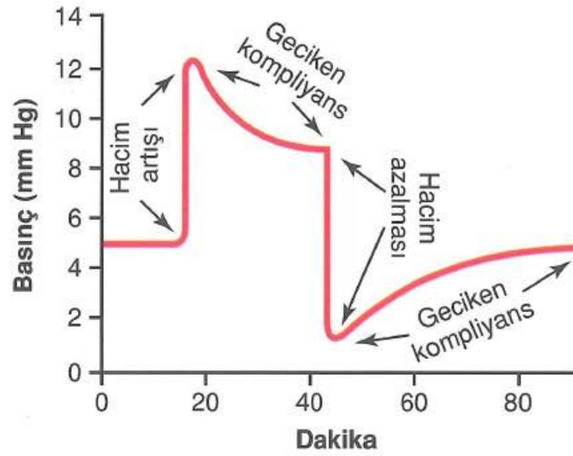
ARTERYEL VE VENÖZ DOLAŞIMLARIN HACİM-BASINÇ EĞRİLERİ

Bir damarda veya dolaşımın herhangi bir bölgesinde basınç ile hacim arasındaki ilişkiyi ifade etmek için uygun bir yöntem *hacim-basınç eğrisinin* kullanılmasıdır. **Şekil 15-1**'de normal sistemik arteryel ve venöz sistemlerin hacim-basınç eğrileri sırasıyla kırmızı ve mavi düz eğriler ile gösterilmiştir. Erişkin bir kişinin normal arteryel sistemi (tüm büyük arterleri, küçük arterleri ve arteriyolleri içeren) yaklaşık 700 ml kan ile dolu iken, ortalama arter basıncı 100 mm Hg'dır; ancak arteryel sistem yalnızca 400 ml kan ile dolu olduğunda basınç sıfıra düşmektedir.

Sistemik venöz sistemde kan hacmi normalde 2000 ml ila 3500 ml arasındadır ve venöz basıncı yalnızca 3-5 mmHg değiştirmek için bu hacimde birkaç yüz ml'lik değişiklik gereklidir. Bu durum, sağlıklı bir kişiye yarım



Şekil 15-1. Sempatik sinirlerin uyarılmasının veya inhibisyonunun dolaşım sistemine etkilerini gösteren sistemik arteryel ve venöz sistemlere ait hacim-basınç eğrileri.



Şekil 15-2. Bir ven bölümüne enjekte edilen ve daha sonra geri alınan fazla kanın damariçi basıncına etkisi, geciken kompliyansın ilkelerini göstermektedir.

litre kadar kanın birkaç dakika içinde dolaşım işlevinde büyük bir değişikliğe yol açmaksızın nakledilebilmesinin nedenini açıklamaktadır.

Sempatik Uyarılmanın veya İnhibisyonun Arteryel ve Venöz Sistemlerde Hacim-Basınç İlişkileri Üzerine Etkisi. **Şekil 15-1**'de damarların sempatik sinirlerinin uyarılmasının veya inhibisyonunun hacim-basınç eğrileri üzerine olan etkileri de gösterilmiştir. Sempatik uyarılmaya bağlı damar düz kas tonusundaki artışın arterlerde veya venlerde her hacimde basıncın yükselmesine, sempatik inhibisyonun ise her hacimde basıncın düşmesine yol açtığı bilinmektedir. Damarların sempatik sistem tarafından bu şekilde kontrolü, dolaşımın herhangi bir bölümünde damarların çaplarının azaltılarak kanın diğer bölümlere aktarılabilmesini sağlamak açısından oldukça önemlidir. Örneğin, sistemik dolaşım boyunca damar tonusundaki bir artışın kalbe dönen kan hacminde büyük artışa neden olması, vücudun kalbin pompalama gücünü artırmak için kullandığı başlıca yöntemlerden biridir.

Damar kapasitansının sempatik kontrolü, kanama esnasında da büyük önem taşır. Özellikle venlerde sempatik tonusun artması, damar boyutlarını azaltarak, toplam kan hacminin yüzde 25'i kaybedilse bile dolaşımın hemen hemen normal olarak devam etmesini sağlar.

Damarların Geciken Kompliyansı (Stres-Gevşeme)

"Geciken kompliyans" terimi hacim artışına maruz kalan bir damarda başlangıçta büyük miktarda basınç artışının olduğunu, fakat dakikalardan saatlere kadar değişebilen bir süre içinde damar duvarının düz kasında görülen gecikmiş ilerleyici gerilmenin basıncın tekrar normal düzeye dönmesine izin verdiğini ifade eder. Bu etki **Şekil 15-2**'de gösterilmektedir. Şekilde basınç iki ucu kapatılan küçük bir ven parçasında kaydedilmiştir. Fazladan bir miktar kan, basıncı 5 mmHg'dan 12 mmHg'ya çıkaracak şekilde aniden enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan sonra hiç kan alınmasa bile, basıncın hemen düşmeye başladığı ve birkaç dakika sonra yaklaşık 9 mmHg değerine ulaştığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, enjekte edilen kan hemen *elastik* bir gerilmeye yol açmış, ancak sonrasında venin düz kas lifleri uzamaya başlamış ve buna bağlı olarak gerim düşmüştür. Bölüm 8'de açıklandığı gibi, bu etki tüm düz kas dokularının bir özelliğidir ve *stres-gevşeme* adını alır.

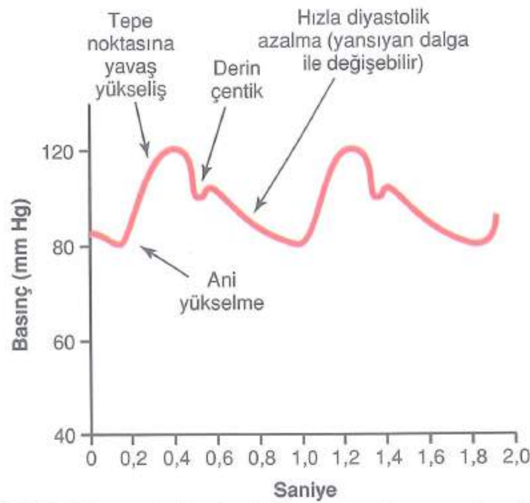
Geciken kompliyans, örneğin çok büyük miktarda kan transfüzyonu sonrasında olduğu gibi, dolaşımın fazladan kan miktarına uyum göstermesini sağlayan değerli bir mekanizmadır. Zıt yöndeki geciken kompliyans, ciddi kanama sonrası dakikalar veya saatler içinde, dolaşımın kendisini azalan kan hacmine karşı otomatik olarak ayarladığı yollardan biridir.

ARTERYEL BASINÇ PULSASYONLARI

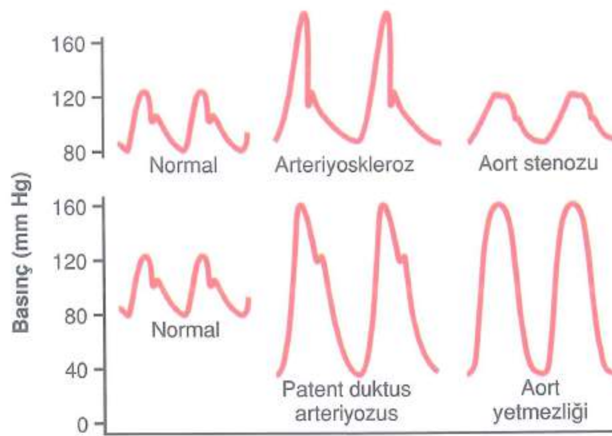
Kalbin her bir atımıyla yeni bir kan dalgası arterleri doldurur. Arter sisteminin gerilebilirliği olmasaydı bu yeni kanın tümü periferdeki damarlarda kalbin sadece sistolü sırasında akar ve diyastol esnasında hiç kan akımı olmazdı. Bununla birlikte, arter ağacının kompliyansı normal koşullarda basınç pulsasyonlarını, kan kapillerlere ulaşıncaya kadar, neredeyse hiçbir pulsasyon alınamayacak şekilde azaltır; böylece, doku kan akımı çok küçük bir pulsasyonla süreklilik gösterir.

Aortun kökünde kaydedilen *basınç pulsasyonları* **Şekil 15-3**'de gösterilmektedir. Sağlıklı genç bir erişkinde, her pulsasyonun tepe noktasındaki basınç *sistolik basınç* adını alır ve yaklaşık 120 mm Hg'dır. Her bir pulsasyonun en düşük noktasındaki basınç *diyastolik basınç* adını alır ve yaklaşık 80 mm Hg'dır. Bu iki basınç arasındaki yaklaşık 40 mm Hg olan fark ise *nabız basıncı* olarak adlandırılır.

Nabız basıncını iki önemli faktör etkiler: (1) kalbin *atım hacmi* ve (2) arter ağacının *kompliyansı (toplam*



Şekil 15-3. Çıkan aortadan kaydedilen normal basınç nabzı eğrisi.



Şekil 15-4. Arteriyovaskleroz, aort stenozu, patent duktus arteriyozus ve aort yetmezliğinde aort basıncı nabızlarının eğrileri.

gerilebilirliği). Üçüncü, daha az önemli bir faktör de sistol esnasında kalpten kanın fırlatılma özelliğidir.

Genel olarak, kalbin atım hacmi arttıkça her bir vurumda pompalanan ve arter ağacının uyum göstermesi gereken kan miktarı artar. Bu durumda, sistol ve diyastol sırasında basınç artışı ve azalışının da daha fazla olması daha yüksek bir nabız basıncına neden olur. Bunun tersine, arter sisteminin kompliyansı azaldıkça belirli bir vurum hacmiyle arterlere pompalanan kanın yarattığı basınç da o oranda artacaktır. Örneğin, **Şekil 15-4**'de üst sıranın ortasındaki basınç eğrisinde görüldüğü gibi, arterlerin *arteriyoskleroz* nedeniyle sertleşmesi ve buna bağlı olarak nispeten düşük kompliyansa sahip olmaları yüzünden yaşlılıkta bazen nabız basıncı normalin iki katına kadar yükselebilir.

Bu durumda nabız basıncı, *atım hacminin arter ağacının kompliyansına oranından* yaklaşık olarak belirlenebilir. Dolaşımda bu iki faktörden birini değiştiren herhangi bir durum nabız basıncını da etkiler:

Nabız Basıncı = atım hacmi / arter kompliyansı

ANORMAL BASINÇ NABIZ DALGALARI

Dolaşımın bazı patofizyolojik koşulları nabız basıncını değiştirmenin yanısıra *anormal nabız basıncı dalgalarına* da neden olurlar. **Şekil 15-4**'de gösterildiği gibi, bunlar arasında özellikle aort stenozu, patent duktus arteriyozus ve aort yetmezliği belirgin farklılık gösterir.

Aort kapağı stenozu olan hastalarda, aort kapağı açıklığının çapı önemli ölçüde azalmış ve daralan kapaktan dışarı doğru kan akımının azalmasına bağlı olarak aort basıncı nabzı belirgin olarak düşmüştür.

Patent duktus arteriyozusta, sol ventrikül tarafından aorta pompalanan kanın yarısı ya da daha fazlası, açık olan duktustan hızla pulmoner artere ve akciğerin kan damarlarına geri akarak, bir sonraki atımdan önce diyastol basıncının çok düşük düzeylere inmesine yol açar

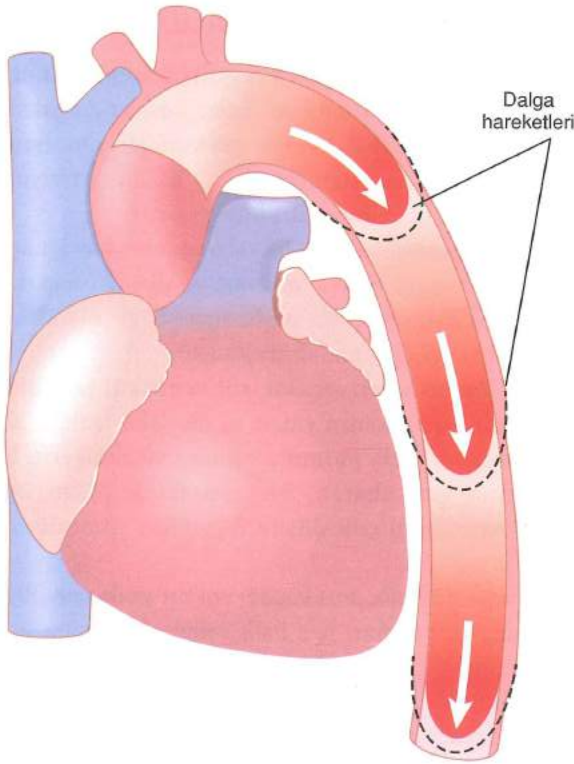
Aort yetmezliğinde, aort kapağı yoktur ya da tam olarak kapanmaz. Bu yüzden, her kalp atımından sonra aorta pompalanmış olan kan hızla sol ventriküle geri akar. Sonuç olarak, kalp atımları arasında aort basıncı tamamen sıfıra düşebilir. Kapanacak bir aort kapağı olmadığından, aort nabız eğrisinde çentik de görülmez.

BASINÇ NABIZLARININ PERİFER ARTERLERİNE İLETİLMESİ

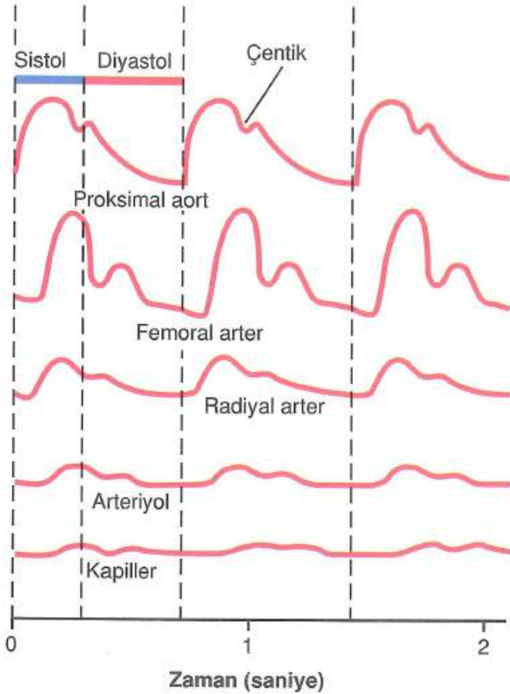
Kalp sistol esnasında kanı aorta fırlattığında, kanın eylemsizliği perifer arterleri boyunca kanın ani hareketini önler ve buna bağlı olarak başlangıçta aortun sadece proksimal kısmı genişler. Bununla birlikte, aortun proksimal kısmında yükselen basınç bu eylemsizliği hızla yener ve gerilen kısmın önündeki basınç dalgası **Şekil 15-5**'de görüldüğü gibi aort boyunca daha ileriye yayılır. Bu olaya, *basınç nabzının arterlerde iletilmesi* adı verilir.

Basınç nabzının iletilme hızı normal aortta 3-5 m/sn, büyük arterlerde 7-10 m/sn ve küçük arterlerde 15-35 m/sn kadardır. Genellikle her bir damar bölümünde kompliyans arttıkça hız azalır. Bu durum, aortta iletimin yavaş olmasını ve kompliyansı daha az olan küçük distal arterlerde ise iletilme hızının daha yüksek olmasını açıklamaktadır. Aortta basınç nabzının iletilme hızı kan akım hızından 15 kat hatta daha fazladır; çünkü basınç nabzı basitçe toplam kan hacminin ileri doğru küçük bir hareketine bağlı hareket eden bir *basınç* dalgasından ibarettir.

Küçük Arterlerde, Arteriyollerde ve Kapillerlerde Basınç Nabızları Söner. **Şekil 15-6** nabzın perifer damarlarında hareketi sırasında ortaya çıkan basınç nabız eğrilerindeki tipik değişiklikleri göstermektedir. Küçük arterlerde, arteriyollerde ve özellikle kapillerlerde pulsasyon şiddetinin giderek azaldığını gösteren en alttaki üç



Şekil 15-5. Nabız basıncının aort boyunca ilerleme evreleri.



Şekil 15-6. Küçük damarlara doğru ilerledikçe nabız dalgasındaki değişikliklere ait nabız basıncı eğrileri.

eğriye dikkat ediniz. Gerçekten de, kapillerlerdeki pulsasyonlar sadece aort pulsasyonları çok büyük olduğunda veya arteriyoller aşırı dilatasyona uğradığı zaman gözlenebilir.

Bu pulsasyonların periferde giderek azalmasına basınç nabızlarının *sönmesi* denir. Bunun iki sebebi vardır: (1) kanın damarlarda hareketine karşı direnç ve (2) damarların kompliyansı. Direnç nabzın sönmesine neden olur, çünkü nabız dalgasının önünde küçük bir kan miktarı ileri doğru akıp damarın sonraki bölümünü genişletmek zorundadır; direnç ne kadar büyükse bunun gerçekleşmesi o kadar güç olur. Kompliyans nabzın sönmesine neden olur; çünkü bir damarın kompliyansı arttıkça pulsasyon dalgasının önünde bir basınç artışı sağlamak için gereken kanın miktarı da artar. Bu nedenle, *sönmenin derecesi, direnç ile kompliyansın çarpımıyla hemen hemen doğru orantılıdır.*

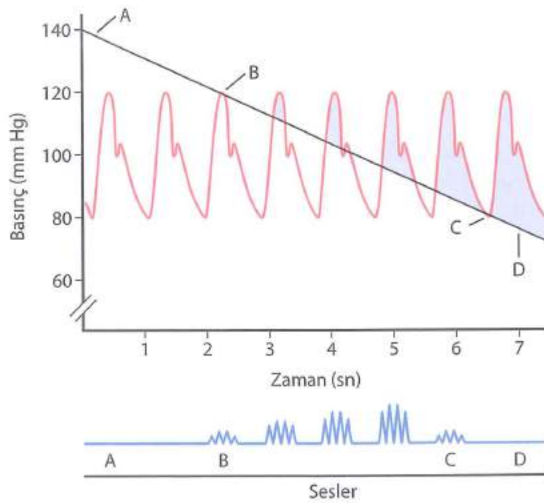
SİSTOL VE DİYASTOL BASINÇLARININ ÖLÇÜMÜNDE KLİNİK YÖNTEMLER

Özel araştırmalar yapılması gerektiğinde kullanılsalar da, hastalarda rutin arter basıncı ölçümü için bir arterin içine iğne uygulanmasını gerektiren yöntemlerin kullanılması uygun değildir. Bunun yerine, klinisyenler sistol ve diyastol basınçlarını genellikle *oskültasyon yöntemi* ile dolaylı yoldan ölçerler.

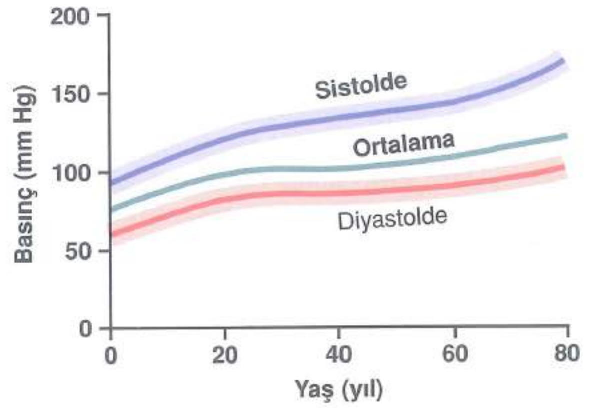
Oskültasyon Yöntemi. **Şekil 15-7** sistol ve diyastol arter basınçlarını tayin etmek için kullanılan oskültasyon yöntemini göstermektedir. Antekübital arter üzerine bir stetoskop yerleştirilir ve üst kola sarılan bir kan basıncı manşonu şişirilir. Manşon brakiyal arteri kapatabilecek çok küçük bir basınç ile kolu sıkıştırdığı sürece antekübital arterden stetoskop ile hiçbir ses işitilmez. Bununla birlikte, manşondaki basınç arter basıncı döngüsünün ancak bir döneminde arteri kapatmaya yetecek kadar büyük olduğunda, her pulsasyonda bir ses duyulur. Rus hekim Nikolai Korotkoff tarafından 1905 yılında tanımlanan bu seslere *Korotkoff sesleri* denir.

Korotkoff seslerinin esas olarak kanın kısmen kapanmış olan damardan hızla fırlatılmasına ve damar duvarındaki titreşimlere bağlı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır. Fırlatma manşonun ilerisindeki damarda türbülansa yol açar, bu da stetoskop ile duyulan titreşimleri neden olur.

Oskültasyon yöntemiyle kan basıncı ölçülürken, manşondaki basınç önce arteryel sistol basıncının oldukça üzerine çıkarılır. Manşon basıncı sistol basıncından yüksek olduğu sürece, brakiyal arter kollabe durumda kalır ve basınç döngüsü boyunca kan arterin alt kısmına akamaz. Bu nedenle, arterin alt bölümünde Korotkoff sesleri duyulmaz. Daha sonra manşonun basıncı kademeli bir şekilde azaltılır. Manşondaki basınç sistol basıncının altına iner inmez (**Şekil 15-7, B noktası**) kan sistol basıncının tepe noktasında manşonun altındaki damardan akmaya başlar ve antekübital arterden kalp atımı ile



Şekil 15-7. Sistoldeki arter basıncının ve diyastoldeki arter basıncının oskültasyon yöntemi ile ölçülmesi



Şekil 15-8. Sistol arter basıncı, diyastol arter basıncı ve ortalama arter basıncının yaşla değişimi. Gölgeli alanlar yaklaşık normal sınırları göstermektedir.

eşzamanlı olarak sesler duyulmaya başlanır. Bu sesler duyulur hale gelir gelmez, manşona bağlı manometrenin gösterdiği basınç düzeyi yaklaşık olarak sistol basıncına eşittir.

Manşondaki basınç daha da azaltılırsa, Korotkoff seslerinin kalitesi değişerek hafif vurumlar azalır, sesler daha ritmik ve daha kaba bir hal alır. Son olarak, manşondaki basınç diyastol basıncı düzeyine düştüğünde (**Şekil 15-7, C noktası**) sesler aniden boğuk bir nitelik kazanır. Doğrudan arter içine yerleştirilen kateter ile belirlenen diyastol basıncından biraz daha yüksek olsa da, Korotkoff seslerinin boğuk nitelik aldığı esnada manometrede görülen basınç yaklaşık olarak diyastol basıncına eşittir. Manşon basıncı birkaç mm Hg daha düştüğünde, diyastol sırasında arter artık kapanmaz, bu da sesleri oluşturan temel faktörün (kanın daralmış bir arterden akması) ortadan kalktığı anlamına gelir. Bu nedenle sesler tamamen kaybolur. Birçok klinisyen, Korotkoff seslerinin tamamen kaybolduğu andaki basıncın diyastol basıncı olarak kullanılması gerektiğine inanır. Bunun istisnası, manşonun tamamen söndüğü anda seslerin kaybolduğunun güvenilir olarak tespit edilemediği durumlardır; bu durumlarda, manşon havası tamamen indirildiği zaman bile sesler duyulmaya devam eder. Örneğin, hemodiyaliz sebebiyle arteriyovenöz fistülü olan ya da aort yetmezliği olan hastalarda Korotkoff sesleri manşonun havası tamamen indirildikten sonra bile duyulabilir.

Sistol ve diyastol basınçlarının oskültasyon yöntemi ile belirlenmesi tümüyle hassas bir ölçüm değildir; genellikle arterlerin içinden doğrudan kateterle yapılan ölçümlerden yüzde 10 kadar farklı değerler alınabilmektedir.

Oskültasyon Yöntemi ile Ölçülen Normal Arter Basınçları. **Şekil 15-8** farklı yaşlarda sistolde ve diyastolde normal ortalama arter basıncı değerlerini göstermektedir. Yaşlanmanın kan basıncının kontrol mekanizmaları üzerindeki etkisine bağlı olarak, yaşlanmayla birlikte kan basıncında giderek bir artış meydana gelir. Arter basıncının bu uzun süreli düzenlenmesinden başlıca böbreklerin sorumlu olduğunu Bölüm 19'da göreceğiz. Yaşlanmayla birlikte, özellikle 50 yaşından sonra böbreklerin belirgin değişiklikler gösterdiği çok iyi bilinmektedir.

Altmış yaşın üzerindeki kişilerde genellikle *sistol* basıncında fazladan hafif bir artış görülür. Bu artış *ateroskleroza* bağlı olarak arterlerin gerilebilirliğinde azalma veya "sertleşmelerine" bağlıdır. Nihai etki, daha önce de açıklandığı gibi, nabız basıncında belirgin yükselme ile birlikte sistol basıncının artmasıdır.

Ortalama Arter Basıncı. Ortalama arter basıncı belirli bir zaman içinde her milisaniye ölçülen arter basınçlarının ortalamasıdır. Bu basınç sistol ve diyastol basınçlarının ortalamasına eşit değildir; çünkü kalp hızının normal olduğu durumlarda, kalp döngüsünün büyük bölümü

sistolde değil diyastolde geçmektedir. Bu yüzden, kalp döngüsünün büyük kısmında ortalama arter basıncı sistol basıncından çok diyastol basıncına daha yakın bir değerde kalmaktadır. Bu nedenle ortalama arter basıncı, diyastol basıncının yüzde 60'ı ve sistol basıncının yüzde 40'ı ile belirlenir. **Şekil 15-8**'de bütün yaşlarda ortalama basıncının (düz yeşil çizgi) sistolik basınçtan çok diyastol basıncına daha yakın olduğuna dikkat ediniz. Bununla birlikte, kalp atımının çok hızlı olduğu koşullarda diyastol süresi kalp döngüsünün daha küçük bir kısmını oluşturur ve ortalama arter basıncı sistol ve diyastol basınçlarının ortalamasına daha yakın olur.

VENLER VE İŞLEVLERİ

Venler kanın kalbe dönüş yolları olmalarının yanısıra dolaşımın düzgün sürdürülmesi için bazı diğer özel işlevlere de sahiptirler. Venlerin kasılma ve genişleme yetenekleriyle az veya çok fazla miktarlarda kanı depo etmeleri ve dolaşımın herhangi bir yerinde gerektiğinde kullanıma hazır durumda tutmaları özellikle önemlidir. Perifer venleri *venöz pompa* yoluyla kanı ileriye doğru iterek, kalp debisinin düzenlenmesine de yardımcı olurlar. Bu çok önemli işlev Bölüm 20'de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

VENÖZ BASINÇLAR—SAĞ ATRİYUM BASINCI (SANTRAL VENÖZ BASINÇ) VE PERİFERİK VENÖZ BASINÇLAR

Venlerin farklı işlevlerini anlamak için, öncelikle venlerdeki basıncı ve bu basıncı neyin belirlediğini bilmek gerekir.

Bütün sistemik venlerden gelen kan kalbin sağ atriyumuna akar. Bu nedenle, sağ atriyumdaki basınca *santral venöz basınç* adı verilir.

Sağ atriyum basıncı, (1) kalbin kanı sağ atriyum ve sağ ventrikülden akciğerlere pompalama yeteneği ve (2) kanın periferik venlerden sağ atriyuma dönme eğilimi arasındaki denge ile düzenlenir. Eğer sağ kalp güçlü bir şekilde pompalarsa sağ atriyum basıncı azalır. Aksine kalbin zayıflaması sağ atriyum basıncını artırır. Ayrıca, periferik venlerden sağ atriyuma kanın hızlı akmasına neden olan herhangi bir etken de sağ atriyum basıncını yükseltir. Venöz dönüşü ve aynı zamanda sağ atriyum basıncını artırabilen bazı faktörler şunlardır: (1) kan hacminin artması, (2) tüm vücutta büyük damarların tonusunun artmasına bağlı olarak periferik venöz basıncın yükselmesi ve (3) periferdeki direnci düşürerek, arterlerden venlere kanın hızlı akışını sağlayan arteriyollerin dilatasyonu.

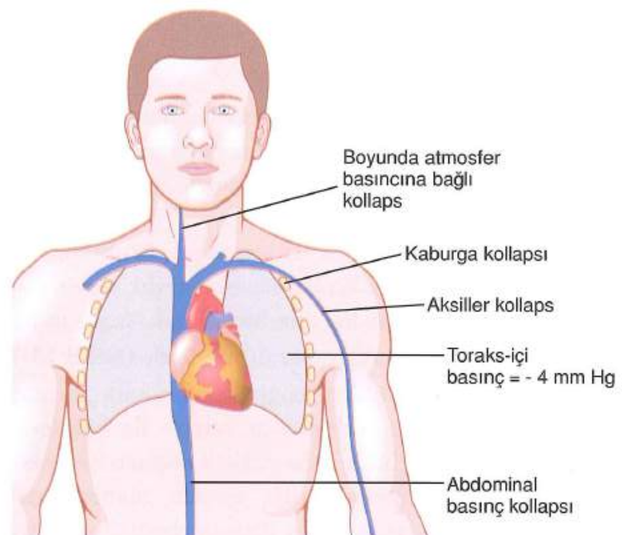
Sağ atriyum basıncını düzenleyen faktörler aynı şekilde kalp debisinin düzenlenmesine de katılırlar. Çünkü, kalp tarafından pompalanan kan miktarı kalbin pompalama yeteneğine ve kanın periferik damarlardan kalbe dönme eğilimine bağımlıdır. Bu nedenle, sağ atriyum basıncının düzenlenmesini, kalp debisinin düzenlenmesi ile birlikte Bölüm 20'de daha derinlemesine tartışacağız.

Normal sağ atriyum basıncı, vücudu çevreleyen atmosfer basıncına eşit olacak şekilde yaklaşık 0 mm Hg'dır. Bununla birlikte, (1) ciddi kalp yetmezliği veya (2) toplam kan hacmini büyük ölçüde artıran ve aşırı miktarda kanın periferik damarlardan kalbe akmasına neden olan yoğun kan transfüzyonu gibi çok anormal koşullarda 20-30 mmHg'ya kadar yükselebilir.

Sağ atriyum basıncının alt sınırı genellikle atmosfer basıncının altında yaklaşık olarak -3 ile -5 mm Hg kadardır. Bu basınç, kalbi saran göğüs boşluğundaki basınç kadardır. Kalp kanı olağanüstü güçlü bir şekilde pompaladığında veya ciddi bir kanamadan sonra olduğu gibi periferik damarlardan kalbe doğru kan akımının oldukça azaldığı durumlarda, sağ atriyum basıncı bu düşük değerlere ulaşır.

Venöz Direnç ve Periferik Venöz Basınç

Büyük venler genişledikleri zaman kan akımına karşı dirençleri o kadar azalır ki bu durumda direnç neredeyse sıfırdır ve hemen hemen önemsizdir. Bununla birlikte, **Şekil 15-9**'da görüldüğü gibi, göğüs boşluğuna giren büyük venlerin çoğu, birçok noktada etraftaki dokular tarafından sıkıştırılır ve böylece kan akımı bu noktalarda engellenir. Örneğin, kollardan gelen venler dik açıları nedeniyle birinci kaburga üzerinde sıkışırlar. Ayrıca, boyun venlerindeki basınç sıklıkla o kadar düşer ki, dışarda boynun üzerindeki atmosfer basıncı bu venlerin kollabe olmalarına yol açar. Son olarak, karın içinde

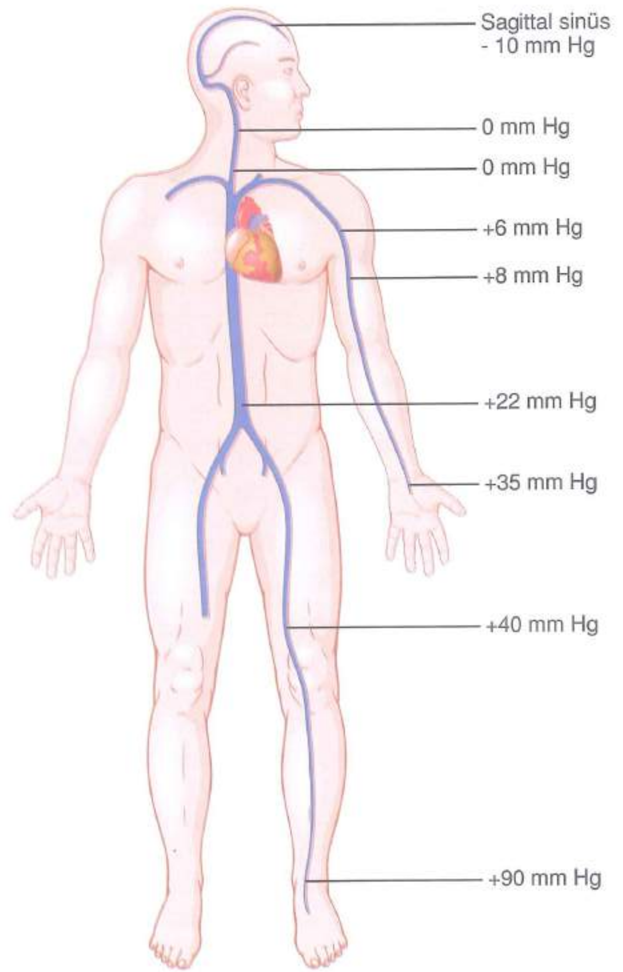


Şekil 15-9. Göğüs boşluğuna giren venleri kollabe etmeye zorlayan sıkıştırma noktaları.

seyreden venler çok defa farklı organlar ve karın içi basıncı tarafından sıkıştırılır ve bu nedenle genellikle en azından kısmen kollabe olarak oval ya da yarık şeklini alırlar. Bu nedenlerle, *büyük venler genellikle kan akımına bir miktar direnç gösterirler.* Bu yüzden, yatan bir kişide daha periferdeki küçük venlerde basınç genellikle sağ atriyum basıncından +4 ile +6 mm Hg daha yüksektir.

Yüksek Sağ Atriyum Basıncının Periferik Venöz Basınca Etkisi. Sağ atriyum basıncı normal değeri olan 0 mm Hg'nın üzerine çıktığında, kan büyük venlere doğru geri itilmeye başlar. Bu etki venleri genişletir ve sağ atriyum basıncı +4 ile +6 mm Hg üzerine çıktığında venlerdeki kollaps noktaları bile açılır. Sağ atriyum basıncı daha da yükseldikçe, basınçtaki ek artış ekstremitelerde ve diğer yerlerdeki periferik venöz basınçta da artışa neden olur. Kalp sağ atriyum basıncında +4 ile +6 mm Hg yükselmeye neden olacak kadar zayıflamadıkça, çoğu kez kalp yetmezliğinin ilk dönemlerinde bile ve hasta dinlenim durumunda olduğu sürece, dikkate değer bir periferik venöz basınç yüksekliği gözlenmez.

Karın-İçi Basıncının Bacakların Venöz Basıncına Etkisi. Sırt üstü yatan bir kişide karın boşluğundaki basınç normalde +6 mm Hg civarındadır, ancak gebelik, büyük tümörler, abdominal obezite ya da karın içinde aşırı sıvı (assit) birikmesine bağlı olarak +15 ile +30 mm Hg'ya kadar yükselebilir. Karın-içi basıncı arttığı zaman, abdominal venlerin açılması ve kanın bacaklardan kalbe doğru akabilmesi için bacak venlerindeki basıncın karın-içindeki basıncın üzerine çıkması gerekir. Bu durumda, karın-içindeki basıncı +20 mm Hg ise, femoral venlerde olası en düşük basınç da yaklaşık +20 mm Hg'dır.



Şekil 15-10. Ayakta duran bir kişide yerçekimi basıncının vücuttaki venöz basınçlara etkisi.

Yerçekimi Basıncının Venöz Basınca Etkisi

Hava ile temas halindeki herhangi bir su kütlesinde, su yüzeyindeki basınç atmosfer basıncına eşittir; yüzeyden aşağıya doğru her 13,6 milimetre mesafede basınç 1 mm Hg yükselir. Bu basınç suyun ağırlığından kaynaklanır ve bu nedenle *yerçekimine bağlı basınç* veya *hidrostatik basınç* adını alır.

Yerçekimine bağlı basınç, **Şekil 15-10**'da görüldüğü gibi, damarlardaki kanın ağırlığı nedeniyle insanların damar sisteminde de ortaya çıkar. Kişi ayakta dururken, sağ atriyumdaki basınç yaklaşık 0 mm Hg düzeyinde kalır; çünkü kalp bu noktada birikmeye çalışan herhangi fazla miktardaki kanı arterlere pompalar. Bununla birlikte, *hiç hareket etmeden ayakta duran* bir kişide ayak venlerindeki basınç, basitçe kalple ayaklar arasındaki mesafede bulunan kanın yerçekimine bağlı ağırlığı nedeniyle yaklaşık +90 mm Hg kadardır. Vücudun diğer seviyelerindeki basınç da orantılı olarak 0 ile 90 mm Hg arasında değişir.

Kol venlerinde, subklavyen venin üst kaburga üzerinden geçerken sıkışması nedeniyle, üst kaburga düzeyindeki basınç genellikle +6 mm Hg kadardır. Kolun uzunluğu boyunca aşağıya doğru olan yerçekimine bağlı basınç, bu üst kaburganın düzeyinin altındaki mesafe ile belirlenir. Eğer el ile kaburga düzeyi arasındaki yerçekimi farkı +29 mm Hg ise, bu basınç venin kaburgayı geçerken sıkışmasından kaynaklanan +6 mmHg basınca eklenir ve böylece el venindeki toplam basınç +35 mm Hg olur.

Ayakta dik duran bir kişinin boyun venleri, boynun dışındaki atmosfer basıncının etkisiyle kafatasına giden bütün yollarda hemen tamamen kollabe durumdadırlar. Bu kollaps durumu, venlerin tüm uzunluğu boyunca basıncın sıfır olarak kalmasına yol açar. Basıncın bu düzeyin üzerine çıkması yönündeki herhangi bir eğilim venleri açar ve kan akımına bağlı olarak basınç tekrar sıfıra iner. Bunun aksine, boyun venlerindeki basıncın sıfırın altına inmesi venleri daha da kollabe eder, bu da dirençlerini artırır ve basınç tekrar sıfıra geri döner.

Diğer taraftan, kafatası içindeki venler sıkıştırılamayan bir bölmede (kafa içi boşluk) bulunduklarından kollabe olmazlar. Bunun sonucu olarak, *başın dural sinüslerinde negatif basınç mevcut olabilir;* ayakta durma pozisyonunda, kafanın üst noktası ile tabanı arasındaki

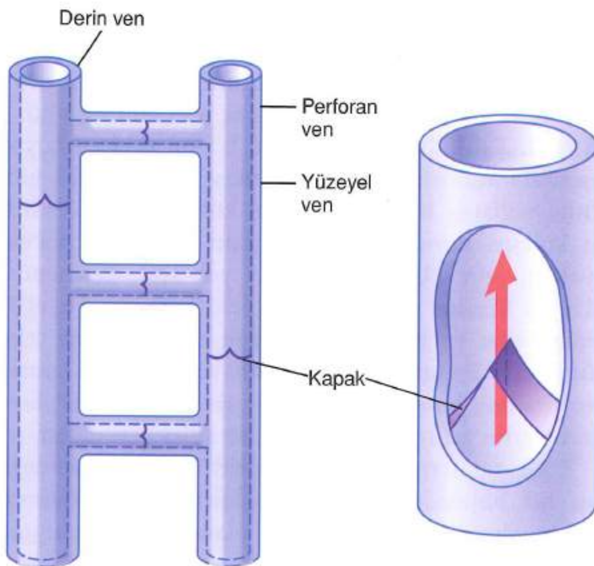
hidrostatik "emme"den dolayı sagittal sinüsteki venöz basınç yaklaşık -10 mm Hg'dır. Bu nedenle, cerrahi girişim sırasında sagittal sinüs açılırsa, hava aniden venöz sistem içine emilir; hatta aşağıya doğru ilerleyerek kalpte hava embolisine ve ölüme neden olabilir.

Yerçekimi Faktörünün Arter Basıncı ve Diğer Basınçlar Üzerine Etkisi. Yerçekimi faktörü periferik arterlerdeki ve kapillerlerdeki basınçları da etkiler. Örneğin, ayakta duran bir kişinin kalp düzeyindeki ortalama arter basıncı 100 mm Hg iken, ayaklarındaki arter basıncı yaklaşık 190 mm Hg'dır. Bu nedenle, arter basıncı 100 mm Hg denildiğinde, herhangi bir arterdeki basınç değil, kalbin yerçekimi düzeyindeki arter basıncının 100 mm Hg olduğu anlaşılır.

Ven Kapakları ve "Venöz Pompa": Venöz Basınç Üzerindeki Etkileri

Venlerin kapakları olmasaydı, ayakta duran bir erişkinde yerçekimine bağlı basınç nedeniyle ayaklardaki venöz basınç daima +90 mm Hg civarında olurdu. Bununla birlikte, bacaklar her hareket ettirildiğinde kasların kasılması kaslardaki veya çevresindeki venleri sıkıştırır ve içlerindeki kanı iter. Ancak, **Şekil 15-11**'de gösterildiği gibi venlerdeki kapaklar, kanın akış yönü sadece kalbe doğru olacak şekilde yerleşmişlerdir. Bu nedenle, kişi bacaklarını hareket ettirdiği ve ya da bacak kaslarını gerdiği zaman belirli bir miktarda kan kalbe doğru gönderilir. Bu pompalama sistemi "venöz pompa" ya da "kas pompası" olarak bilinir. Bu pompa, olağan koşullarda yürüyen bir erişkinin ayaklarındaki ven basıncını +20 mm Hg'dan daha düşük bir düzeyde tutmaya yeterlidir.

Eğer kişi ayakta tamamen hareketsiz olarak durursa, venöz pompa çalışmadığı için bacakların alt kısımlarında venöz basınç yaklaşık 30 saniye içinde yerçekimi değeri olan 90 mm Hg'lık basınç değerine yükselir. Kapillerlerdeki basınç da hızla yükseldiği için dolaşım sisteminden doku aralıklarına sıvı sızar. Sonuçta, bacaklar şişer ve kan hacmi azalır. Gerçekten de, hazırol vaziyetinde duran bir askerin 15 ile 30 dakika içinde dolaşım sisteminden kan hacminin yüzde 10-20 kadarı kaybedilebilir ve bazen bayılmaya yol açabilir. Bu durum venöz pompanın çalışmasını sağlamak için basitçe periyodik olarak bacak kaslarında fleksiyon ve dizin hafifçe kırılmasıyla önlenebilir.



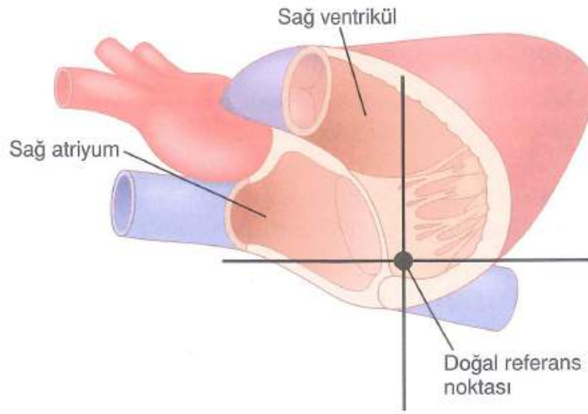
Şekil 15-11. Bacaktaki ven kapakları.

Ven Kapaklarının Yetersizliği "Variköz" Venlere Sebep Olur. Venöz sistemdeki kapaklar sıklıkla "yetersiz" hale gelebilir veya bazen tamamen haraplanabilir. Bu durum, özellikle gebelikte veya zamanının çoğunluğunu ayakta geçirenlerde olduğu gibi, venlerin haftalarca veya aylarca aşırı basınç altında ileri derecede gerilmesi sonucu ortaya çıkar. Venlerin gerilmesi enine kesit alanlarını artırır, ancak kapakların yapraklarının büyüklüğü artmaz. Buna bağlı olarak kapaklar artık tam olarak kapanmaz. Bu durum ortaya çıktığında, venöz pompanın yetmezliğine bağlı olarak bacak venlerindeki basınç çok fazla artar. Bu durum venlerin boyutlarını daha da artırır ve sonunda kapakların işlevini tamamen bozar. Böylece kişide tüm bacakta, özellikle bacağın alt kısmında deri altında büyük, balon gibi çıkıntılarla karakterize "variköz venler" gelişir.

Variköz venleri olan kişiler birkaç dakikadan fazla ayakta durduklarında, venöz ve kapiller basınçları çok yükselir, kapillerlerden dokuya sızan sıvı bacaklarda kalıcı ödeme neden olur. Ödem besin maddelerinin kapillerlerden kas ve deri hücrelerine yeterli difüzyonunu engellediği için, kaslar ağrılı ve zayıf duruma gelir; deri sıklıkla gangrenli ve ülserli bir hal alır. Bu durumda en iyi tedavi, bacakların en az kalp yüksekliğinde bir düzeye yükseltilmesidir. Bacaklara uygulanan sıkı bandajlar ya da uzun "kompresyon" çorapları da ödem ve sonuçlarından korunmada önemli ölçüde yardımcı olabilir.

Venöz Basıncın ve Sağ Atriyum Basıncının Doğrudan Ölçülmesi. Venöz basınç, bir iğnenin doğrudan ven içine uygulanması ve bunun bir kaydediciye bağlanması suretiyle de kolayca ölçülebilir. *Sağ atriyum basıncının* kesin olarak doğru bir şekilde ölçülebilmesi, bir kateterin periferik bir venden sağ atriyuma kadar ilerletilmesiyle ancak mümkün olabilir. *Santral venöz kateterle* basınçların bu şekilde ölçülmesi, hastanede yatan bazı kalp hastalarında kalbin pompalama yeteneğini sürekli olarak değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Venöz Basıncın Klinik Gözlem ile Tahmini. Venöz basınç çoğu zaman, periferik venlerin, özellikle boyun



Şekil 15-12. Dolaşım basıncı ölçümü için referans noktası (triküspit kapağa yakın yerleşimdir).

venlerinin dolgunluklarının derecesi basitçe gözlenerek tahmin edilebilir. Örneğin, oturma pozisyonundayken, dinlenim durumundaki normal bir kişide boyun venleri hiçbir zaman dolgun değildir. Ancak, sağ atriyum basıncı +10 mm Hg'ya kadar yükseldiğinde, boynun alt venleri oturur durumda bile belirginleşmeye başlar; sağ atriyum basıncı +15 mm Hg olduğu zaman boyundaki venlerin tümü dolgun duruma gelir.

Venöz Basıncın ve Diğer Dolaşım Basınçlarının Ölçülmesinde Basınç Referans Düzeyi. Buraya kadar yaptığımız tartışmalarda, sağ atriyum basıncının 0 mm Hg ve arter basıncının 100 mm Hg olduğundan söz edildi; fakat dolaşım sistemindeki bu basınç için referans düzeyi olarak kabul edilebilecek yerçekimine bağlı bir basınç düzeyi belirtilmedi. Sağlıklı bir kişide, dolaşım sisteminde yerçekimi basıncının vücut durumundaki değişikliklere bağlı olarak basınç ölçümünü 1-2 mm Hg'dan fazla etkilemediği yalnızca bir nokta vardır. Bu nokta, **Şekil 15-12** gösterildiği gibi, triküspit kapağının üzerinde veya yakınındaki bir seviyededir. Bu nedenle, bu bölümde tartışılan bütün basınç ölçümleri, *basınç ölçülmesinde referans düzeyi* denilen bu seviyeye göre değerlendirilir.

Triküspit kapakta yerçekimi etkilerinin bulunmamasının nedeni, kalbin bu noktadaki ciddi yerçekimi basıncı değişikliklerini otomatik olarak engellemesidir. Bu durum şöyle gerçekleşir:

Eğer triküspit kapaktaki basınç normalin hafifçe üzerine çıkarsa, sağ ventrikül normalden daha fazla dolar. Bu durum, kalbin kanı daha hızlı pompalamasına ve böylece triküspit kapaktaki basıncın normal ortalama değerine dönmesine neden olur. Bunun aksine, basınç düşerse sağ ventrikül yeterince dolamaz, pompa gücü azalır ve triküspit düzeyindeki basınç tekrar normal değere yükselinceye kadar kan venöz sistemde göllenir. Diğer bir deyişle, triküspit kapakta *kalp, basıncın bir geribildirim düzenleyicisi* olarak görev yapar.

Bir kişi sırt üstü uzandığında, triküspit kapak göğüs kalınlığının neredeyse tam yüzde 60'ı kadar ön kısmında yer alır. Bu seviye yatan bir kişi için *sıfır basınç referans düzeyidir.*

VENLERİN KAN DEPOLAMA İŞLEVİ

Bölüm 14'de belirtildiği gibi, dolaşım sistemindeki bütün kanın yüzde 60'dan fazlası genellikle venlerde bulunur. Bu nedenle ve aynı zamanda venlerin kompliyansının çok fazla olmasına bağlı olarak, venöz sistemin dolaşımın *kan deposu* görevini yaptığı söylenir.

Vücuttan kan kaybı olduğu ve arter basıncı düşmeye başladığı zaman, Bölüm 18'de tartışıldığı gibi, karotis sinüslerden ve dolaşımın diğer basınca duyarlı bölgelerinden sinirsel sinyaller doğar. Bu sinyaller beyinden ve medulla spinalisten sinirsel sinyallerin doğmasına ve bu uyarıların başlıca sempatik sinirlerle venlere giderek kasılmalarına yol açar. Bu durum dolaşım sisteminde kan kaybının neden olduğu azalmanın çoğunu telafi eder. Gerçekten de, toplam kan hacminin yüzde 20 kadarı kaybedilse bile, venlerin bu değişken depo fonksiyonları sayesinde dolaşım sistemi neredeyse normal bir şekilde görevini sürdürür.

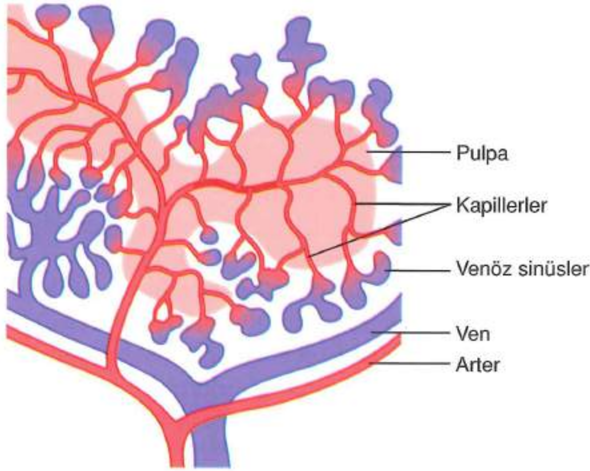
ÖZEL KAN DEPOLARI

Dolaşım sisteminin belirli bölgeleri o kadar geniştir ve/veya o denli kompliyansa sahiptir ki, bunlara "özel kan depoları" adı verilir. Bu yapılar arasında (1) bazen boyutunu yeterince azaltarak dolaşımın diğer bölgelerine 100 mililitre kadar kan serbestleyebilen *dalak,* (2) sinüslerinden dolaşımın geri kalan kısımlarına bir kaç yüz mililitre kan serbestleyebilen *karaciğer,* (3) 300 mililitre kadar katkıda bulunabilen geniş *abdominal venler* ve (4) birkaç yüz mililitre katkı sağlayabilen *deri altındaki venöz pleksuslar* yer alır. *Kalp* ve *akciğerler* sistemik ven depo sisteminin bir parçası olmamalarına rağmen kan deposu olarak kabul edilmelidir. Örneğin, kalp sempatik uyarılma sırasında büzüşerek 50-100 mililitre kanla katkıda bulunur; akciğerler de pulmoner basınçlar düşük değerlere indiğinde 100-200 mililitre kan ile katkıda bulunur.

ERİTROSİTLER İÇİN BİR DEPO OLARAK DALAK

Şekil 15-13 dalakta kanın depolandığı iki ayrı bölgeyi göstermektedir: *venöz sinüsler* ve *pulpa.* Sinüsler venöz sistemin herhangi bir yerindeki venlerde olduğu gibi genişleyebilir ve tüm kanı depolayabilirler.

Dalak pulpasında kapillerler o kadar geçirgendir ki, eritrositler dahil tüm kan *kırmızı pulpayı* oluşturmak üzere kapillerin duvarlarından trabekül ağına geçiş gösterir. Eritrositler trabeküller tarafından yakalanırken plazma venöz sinüslere ve oradan da tekrar genel dolaşıma geri döner. Sonuç olarak, dalağın kırmızı pulpası *büyük miktarlarda yoğunlaştırılmış eritrositler içeren özel bir depodur.* Sempatik sinir sisteminin uyarılması dalak ve dalağın damarlarında kasılmaya neden olduğunda bu kan



Şekil 15-13. Dalağın işlevsel yapıları.

genel dolaşıma gönderilebilir. Hematokrit değerini yüzde 1-2 oranında yükselterek, 50 mililitre kadar yoğun eritrosit dolaşıma verilebilir.

Dalak pulpasının diğer bölümüne, lökositlerin adacıklar halinde toplandığı *beyaz pulpa* adı verilir. Burada lenf düğümlerinde üretilen hücrelere benzeyen lenfoid hücreler üretilmektedir. Bunlar Bölüm 34'de anlatılan vücudun immün sisteminin bir kısmını oluştururlar.

Dalağın Kan Temizleme İşlevi—Yaşlı Hücrelerin Uzaklaştırılması

Sinüslere girmeden önce dalak pulpasından geçen kan hücreleri ciddi sıkışmaya uğrarlar. Bu durumda, kırılgan eritrositlerin bu travmaya dayanamayacakları beklenen bir durumdur. Bu nedenle, vücutta hasarlanan eritrositlerin çoğunun yok edildiği yer dalaktır. Hücreler parçalandıktan sonra serbestlenen hemoglobin ve hücre stroması dalağın retiküloendotelyal hücreleri tarafından sindirilir ve sindirim ürünleri yeni kan hücrelerinin üretiminde kullanılmak üzere besin maddeleri olarak tekrar vücut tarafından kullanılır.

Dalağın Retiküloendotelyal Hücreleri

Dalak pulpası çok sayıda iri fagositik retiküloendotelyal hücreler içerir ve venöz sinüsler de benzer hücrelerle döşenmiştir. Bu hücreler karaciğerin venöz sinüslerindeki retiküloendoteliyal sistem hücreleri ile birlikte kanın temizleme sisteminin bir bölümünü oluşturacak şekilde işlev görürler. Kan enfeksiyon ajanlarıyla istila edildiğinde, dalağın retiküloendotelyal hücreleri yıkım ürünlerini, bakteri, parazit vb. etkenleri hızla uzaklaştır. Ayrıca, birçok kronik enfeksiyon sürecinde dalak, aynen lenf düğümleri gibi genişler ve böylece temizleme işlevini daha da etkin bir şekilde gerçekleştirir.

Kaynaklar

Badeer HS: Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Bazigou E, Makinen T: Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. Cell Mol Life Sci 70:1055, 2013.

Chirinos JA: Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. J Cardiovasc Transl Res 5:255, 2012.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.

Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. Am J Physiol 262:R725, 1992.

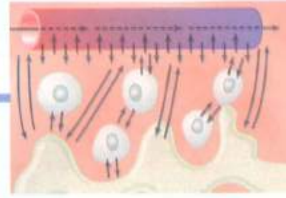
Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. Hypertension 46:185, 2005.

Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood pressure Research. Hypertension 45:299, 2005.

Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 45:1050, 2005.

O'Rourke MF, Adji A: Noninvasive studies of central aortic pressure. Curr Hypertens Rep 14:8, 2012.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142, 2005.



Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, Hücrelerarası Sıvı ve Lenf Akımı

Dolaşımın en önemli işlevi mikrodolaşımda gerçekleşir. Bu da besin *maddelerinin dokulara taşınması ve hücresel atıkların uzaklaştırılmasıdır.* Küçük arteriyoller her bir dokuya giden kan akımını kontrol ederken, dokulardaki yerel koşullar arteriyollerin çapını kontrol eder. Bu nedenle, genellikle her doku kendi ihtiyaçlarına göre kan akımını kontrol etmektedir. Bu konu detayları ile Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kapillerlerin duvarları oldukça ince, tek tabakadan oluşan ileri derecede geçirgen endotel hücrelerinden oluşmuştur. Böylece, dokular ve dolaşım kanı arasında su, hücresel besinler ve hücre atıkları kolayca ve hızla değiş-tokuş yapılabilir.

Toplam yüzey alanı 500-700 metre kare (yaklaşık bir futbol sahasının sekizde biri kadar) olduğu tahmin edilen yaklaşık 10 milyar kapiller damar vücudun tümünde bu işlevi yerine getirmektedir. Gerçekte herhangi bir işlevsel hücrenin bir kapillerden 20-30 mikrometreden daha uzak olması enderdir.

MİKRODOLAŞIMIN VE KAPİLLER SİSTEMİN YAPISI

Her organın mikrodolaşımı bu organın özel gereksinimlerini karşılamak üzere organize olmuştur. Genelde organa giren her besleyici arter altı ile sekiz kez dallanma gösterdikten sonra *arteriyol* olarak adlandırılacak kadar küçülür ve genellikle iç çapları 10-15 mikrometredir. Daha sonra, arteriyoller iki ile beş kez dallanıp kanı kapillerlere ulaştırdıkları uç noktalarda 5-9 mikrometre çapına ulaşırlar.

Arteriyoller gelişmiş kas yapısı içerdikleri için çaplarını büyük oranda değiştirebilirler. Metarteriyoller (terminal arteriyoller) ise süreklilik gösteren bir kas tabakası ile çevrili değildirler; ancak **Şekil 16-1**'de büyük siyah noktalar olarak gösterilen ara noktalarda düz kas lifleri tarafından çevrilmişlerdir.

Gerçek kapillerlerin metarteriyollerden çıktığı noktalarda kapillerin genellikle düz kas lifi tarafından çevrelendiği görülür. Bu yapıya *prekapiller sfinkter* adı verilmektedir. Sfinkter, kapillerlerin girişini kapayıp açabilir.

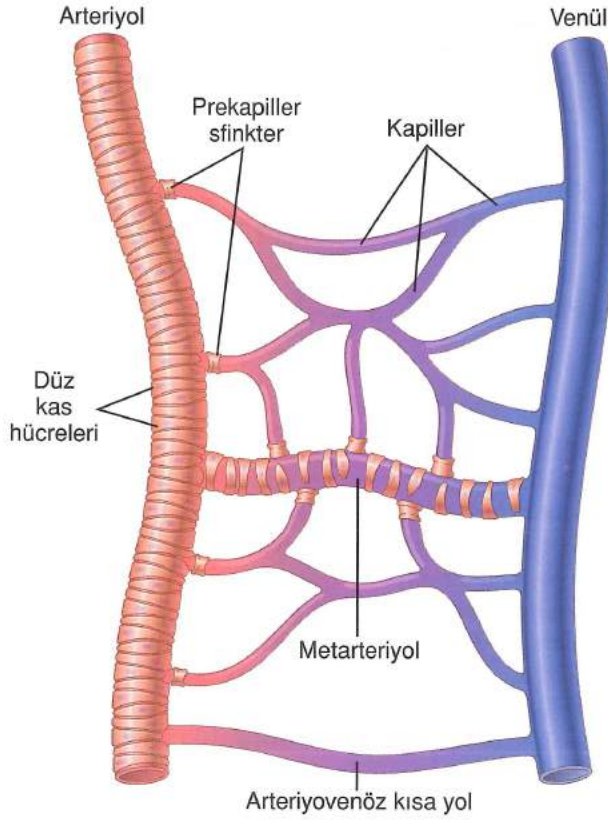
Venüller, arteriyollerden daha büyük damarlardır ve kas tabakaları da arteriyollere göre daha incedir. Ancak burada hatırlanması gereken nokta venüllerin içindeki basıncın arteriyollere göre daha az olduğudur. Böylece venüller zayıf kas yapılarına karşın önemli miktarda kasılma gösterebilirler.

Kapiller yataktaki bu tipik düzenleme vücudun bütün kısımlarında görülmeyebilir. Ancak benzer yapılanmanın amaçları aynıdır. En önemlisi metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin bulundukları doku ile çok yakın bir ilişkide olmalarıdır. Bu sayede dokulardaki yerel değişiklikler (besin maddelerinin konsantrasyonu, metabolik son ürünler, hidrojen iyonları, v.s) metarteriyoller üzerinde doğrudan etki göstererek her küçük doku alanındaki yerel kan akımını kontrol edebilir.

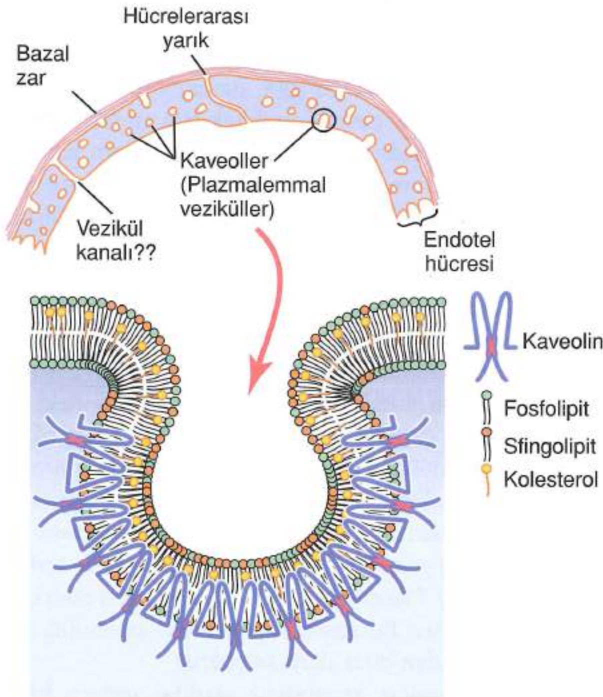
Kapiller Duvarın Yapısı. **Şekil 16-2**, özellikle kas ve bağ dokusu olmak üzere vücudun birçok organında bulunan tipik bir kapiller duvarın ultramikroskopik yapısını göstermektedir. Görüldüğü gibi, damar duvarı dışardan ince bir bazal zar ile çevrelenmiş tek sıra endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Kapiller duvarın toplam kalınlığı yalnızca 0,5 mikrometredir. İç çapı 4-9 mikrometre olan kapiller ancak eritrositlerin veya diğer kan hücrelerinin sıkışarak geçebilmesi için yeterlidir.

Kapiller Zardaki "Porlar". **Şekil 16-2** kapillerin iç kısmı ile dışını birbirine bağlayan iki küçük geçidi göstermektedir. Bunlardan bir tanesi, komşu endotel hücreleri arasında bulunan ve şeklin altında uzanan ince-yarık şeklindeki dalgalı kanal olarak görülen *hücrelerarası yarıktır. Bu.* yarıklardan her biri endotel hücrelerini birarada tutan kısa protein uzantıları tarafından belirli aralıklarla kesintiye uğramaktadır. Böylece kesintiye uğrayan protein uzantılarının arasından sıvı geçişi gerçekleşebilir. Yarıklar normalde açıklığı yaklaşık olarak 6-7 nanometre (60-70 angstrom) olan sabit bir yapı gösterirler. Bu açıklık bir protein molekülü olan albüminin çapından biraz daha küçüktür.

Endotel hücreleri arasındaki yarıklar sadece hücre kenarlarında bulunduğu için kapillerlerin toplam yüzey alanının 1/1000'inden daha fazlasını oluşturmaz. Ancak su moleküllerinin, suda eriyen birçok diğer iyonların ve maddelerin termal hareketi çok hızlı olduğu için, bu maddeler "yarık porlar" vasıtasıyla kapillerlerin içi ve dışı arasında kolaylıkla difüze olabilirler.



Şekil 16-1. Mikrodolaşımın bileşenleri.



Şekil 16-2. Kapiller duvarının yapısı. Komşu endotel hücreleri arasındaki *hücrelerarası yarığa* dikkat ediniz; birçok suda eriyebilen maddenin kapiller zarlardan bu yarık aracılığı ile difüze olduğuna inanılmaktadır. Zardaki küçük girintiler *kaveoller* olarak adlandırılmaktadır. Kaveollerin makromoleküllerin hücre zarı boyunca taşınmasını sağladığı düşünülmektedir. Kaveolde kolesterolü polimerize eden ve kavoelleri oluşturan kaveolin adlı proteinler bulunmaktadır.

Endotel hücrelerindeki diğer bir oluşum da çok sayıda bulunan küçük *plazmalemmal vezikül*lerdir. Bunlara *kaveoller* (küçük mağaralar) de denilir. *Kolesterol* ve *sfingolipit* moleküllerinden oluşan ve *kaveolin* denilen protein oligomerlerinden oluşmuş yapılardır. Kaveollerin işlevleri tam olarak açık olmamakla birlikte makromoleküllerin endotel hücreleri boyunca *endositoz* (hücre dışındaki bir maddenin yutulması) ve *transitozuna* yol açtıkları düşünülmektedir. Hücre yüzeyindeki kaveol küçük miktarlardaki plazma veya içinde plazma proteinleri bulunan hücredışı sıvıyı içine çekmektedir. Bazı veziküllerin **Şekil 16-2**'de gösterildiği gibi endotel hücresi boyunca dizilip *vezikül kanalları* oluşturdukları da düşünülmektedir.

Bazı Organ Kapillerlerinde Görülen Özel "Por" Tipleri. Organların kapillerlerinde bulunan "porlar" organın özgün gereksinimlerini karşılamak üzere farklılıklar gösterebilmektedir. Bunlardan bazıları:

1. *Beyinde* endotel hücreleri arasındaki *"sıkı" bağlantılar* su, oksijen ve karbondioksit gibi sadece çok küçük moleküllerin beyin dokusuna geçişine izin verir.
2. *Karaciğerde* tamamen tersi bir durum söz konusudur. Kapiller endotel hücreleri arasındaki yarıklar geniş bir açıklık gösterdiği için plazmada erimiş halde bulunan bütün maddeler (plazma proteinleri de dahil olmak üzere) kandan rahatlıkla karaciğer dokularına geçebilir.
3. *Gastrointestinal kapiller zarlarının porları* büyüklük açısından kaslardaki ve karaciğerdeki kapiller porların arasında bir yerdedir.
4. *Böbreğin glomerüler kapillerlerinde* bulunan *fenestra* adı verilen çok sayıda küçük oval pencereler endotel hücresini ortadan penetre ederek büyük miktarda küçük molekülün ve iyonların (fakat plazma proteinlerinin büyük molekülleri değil) endotel hücreleri arasındaki yarıklardan geçmeden glomerüllerden filtre olmasını sağlar.

KAPİLLERLERDE KAN AKIMI—VAZOMOSYON

Kan, kapillerlerden genellikle sürekli bir şekilde akmaz. Bunun yerine her saniye veya dakikada bir, aralıklı olarak akar. Bu aralıklı olaya metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin (bazen çok küçük arteriyollerin de) aralıklı kasılması anlamına gelen *vazomosyon* adı verilir.

Vazomosyonun Düzenlenmesi. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin açılıp kapanma derecesini etkileyen en

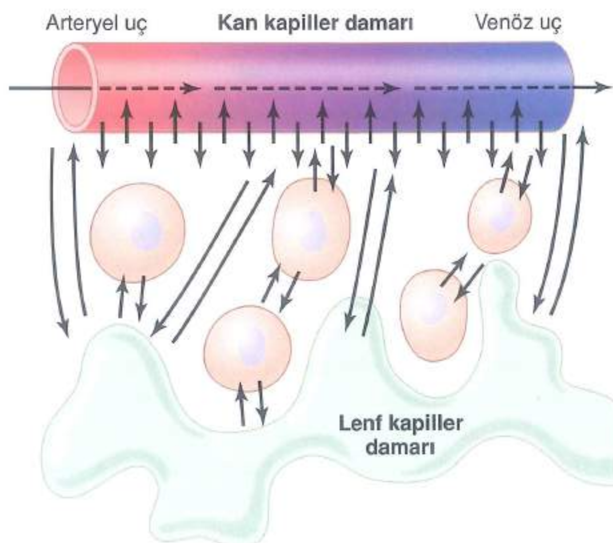
önemli faktörün, dokudaki *oksijen* konsantrasyonu olduğunu göstermiştir. Doku tarafından oksijen kullanımı fazlalaştığında dokunun oksijen konsantrasyonu normalin altına iner, kapiller kan akımının kesintili dönemleri daha sık görülür ve herbir dönemin süresi uzar. Bu olay dokuya daha fazla miktarda oksijen (aynı zamanda besin maddeleri) taşınmasını sağlar. Yerel doku kan akımını kontrol eden bu etki ve bunun gibi diğer çok sayıda faktörler Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kapiller Sistemin Ortalama İşlevi. Kapiller sistemdeki kan akımının kesintili olmasına karşın, dokularda çok sayıda kapiller olduğu için ortalama bir işlevden bahsedilebilir. Bu nedenle, her dokunun kapiller yatağında *ortalama kan akım hızı, ortalama kapiller basıncı* ve maddelerin kapillerlerdeki kandan çevredeki hücrelerarası sıvıya ortalama geçiş hızından söz edilir. Bu bölümün kalan kısmında bu ortalama değerler dikkate alınacaktır. Ancak ortalama değerlerin gerçekte milyarlarca bağımsız kapillerin işlevi olduğu, herbirinin dokulardaki yerel değişikliklere bağlı olarak kesintili olarak çalıştığı unutulmamalıdır.

KAN İLE HÜCRELERARASI SIVI ARASINDA BESİNLERİN VE DİĞER MADDELERİN DEĞİŞİMİ

KAPİLLER ZARINDAN DİFÜZYON

Maddelerin plazma ile hücrelerarası sıvı arasındaki geçişini sağlayan en önemli yol *difüzyondur.* **Şekil 16-3**, kanın



Şekil 16-3. Sıvı moleküllerin ve çözünmüş maddelerin kapiller ve hücrelerarası sıvı alanları arasında difüzyonu.

kapiller boyunca geçişi sırasında çok sayıda su molekülünün ve çözünmüş maddenin kapiller duvar boyunca ileri-geri difüze olduğunu ve bu sırada hücrelerarası sıvı ile plazmanın sürekli bir şekilde karıştığını göstermektedir. *Difüzyon su moleküllerinin ve çözünmüş maddelerin termal hareketinden meydana gelmektedir.* Farklı moleküller ve iyonlar önce bir yönde hareket etmekte, daha sonra farklı yöne hareket etmeye başlayarak rastlantısal bir şekilde her yönde ilerlemektedirler.

Yağda Çözünebilen Maddeler Doğrudan Kapiller Endotelinin Hücre Zarlarından Difüze Olabilir. Eğer bir madde yağda çözünebilir özellikte ise porlardan geçmek zorunda kalmadan doğrudan kapillerin hücre zarından geçebilir. Bu tür maddeler arasında özellikle *oksijen* ve *karbondioksit* sayılabilir. Bu maddeler kapiller zarının bütün alanlarından geçebildiği için, kapiller zarında taşınma hızları sodyum iyonları ve glikoz gibi sadece porlardan geçebilen yağda çözünmeyen birçok maddeye göre çok daha fazladır.

Suda Çözünen, Yağda Çözünmeyen Maddeler Sadece Kapiller Zarındaki Hücrelerarası "Porlar"dan Difüze Olabilir. Dokunun ihtiyacı olan birçok madde suda çözünebilir özellik gösterdiği için endotel hücrelerinin lipit özellikteki zarlarından geçemez. Bu tür maddeler arasında *su moleküllerinin* kendisi, *sodyum iyonları, klorür iyonları* ve *glikoz* sayılabilir. Endotel hücreleri arasındaki yarıkların kapillerlerin yüzey alanının 1/1000'inden daha fazla yer tutmamasına karşın, yarıklardaki moleküllerin termal hareketi çok fazla olduğu için bu çok küçük alan bile su ve suda çözünebilir maddelerin önemli oranda yarık-porlardan difüze olabilmesine olanak verir. *Su moleküllerinin kapiller zarından difüzyonunun, kapillerden doğrusal bir şekilde akan plazmanın akış hızından 80 kat fazla olması bu maddelerin difüzyon hızı* hakkında fikir verebilir. Yani plazma kapillerin tüm mesafesi boyunca ilerlemeden önce plazmanın su kısmı hücrelerarası sıvının suyu ile 80 kez değişmektedir.

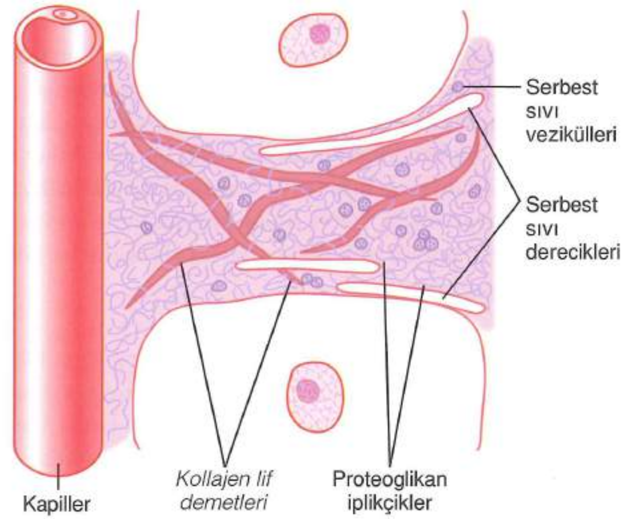
Porlardan Geçişte Molekül Büyüklüğünün Etkisi. Kapillerlerdeki hücrelerarası yarık-porların genişliği 6-7 nanometredir. Bu genişlik, kapiller porlarından geçen en küçük molekül olan su molekülünden 20 kat daha büyüktür. Diğer taraftan, plazma proteinlerinin çapı porların genişliğinden biraz daha büyüktür. Sodyum iyonları, klorür iyonları, glikoz ve üre gibi diğer moleküllerin çapı bu iki örneğin ortasında yer almaktadır. Bu nedenle kapiller porların değişik maddeler için geçirgenlikleri molekül çaplarına göre değişmektedir.

Tablo 16-1, kapiller porlardan en fazla geçiş yapan maddeler için iskelet kasındaki kapiller porların göreceli

Tablo 16-1 İskelet Kasının Kapiller Porlarının Farklı Büyüklükteki Moleküllere Göreceli Geçirgenliği

Madde	Molekül Ağırlığı	Geçirgenlik
Su	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Üre	60	0,8
Glikoz	180	0,6
Sukroz	342	0,4
İnülin	5.000	0,2
Miyoglobin	17.600	0,03
Hemoglobin	68.000	0,01
Albümin	69.000	0,001

Veriler Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387, 1953'den alınmıştır.



Şekil 16-4. Hücrelerarasının yapısı. Proteoglikan iplikçikler kollajen lif demetlerinin arasını doldurmaktadır. Serbest sıvı vezikülleri ve küçük miktarda serbest sıvı birikintileri görülmektedir.

geçirgenliklerini göstermektedir. Tabloda glikoz molekülünün geçirgenliği su molekülüne göre 0,6 kat olarak görülürken, albümin molekülünün geçirgenliği çok az, suya geçirgenliğin 1000 de 1'i kadar gözükmektedir.

Bu konuda dikkat edilmesi gereken nokta, değişik doku kapillerlerinin geçirgenlik özelliklerinin de çok farklı olabileceğidir. Örneğin, karaciğer kapiller sinüzoidlerinin geçirgenliği çok fazla olduğundan plazma proteinleri bile, su ve diğer maddeler gibi kapiller duvarını kolaylıkla geçebilmektedir. Ayrıca böbrek glomerüler kapillerlerinin suya ve elektrolitlere geçirgenliği, kas kapillerleri ile karşılaştırıldığında 500 kat daha fazla olmakla beraber glomerül ve kas kapillerlerinin proteine geçirgenliği yaklaşık aynıdır. Bazı dokuların geçirgenliğinin diğerlerinden neden daha fazla olduğu bu bölümün ilerleyen kısımlarında daha net bir şekilde anlaşılacaktır. Buna örnek olarak karaciğerde, kan ve karaciğer parenkim hücreleri arasında büyük miktarda görülen madde alışverişi veya böbreğin idrar oluşumu için bol sıvı filtrasyonuna ihtiyacı gösterilebilir.

Konsantrasyon Farkının Kapiller Zarlarından Net Difüzyona Etkisi. Bir maddenin herhangi bir zardan "net" difüzyon hızı zarın iki tarafındaki konsantrasyon farkları ile doğru orantılıdır. Bu olay, kapiller zarın iki tarafındaki konsantrasyon farkı ne kadar büyükse zarın bir tarafına doğru net madde hareketinin de o kadar büyük olacağını gösterir. Normalde kandaki oksijen konsantrasyonu hücrelerarası sıvıdan daha büyüktür. Bu nedenle büyük miktarda oksijen kandan hücrelerarası sıvıya geçebilir. Bunun aksine, karbondioksidin dokularda kana göre daha yüksek konsantrasyonda olması karbondioksidin dokulardan uzaklaştırılarak kana geçmesini sağlar.

Dokuların beslenmesi için önemli olan birçok maddenin kapiller zarından difüzyon hızı çok fazla olduğu için küçük bir konsantrasyon farkı bile plazma ve hücrelerarası sıvı arasında normalden fazla geçiş için yeterli olur. Örneğin, kapillerlerin hemen dışındaki hücrelerarası sıvının oksijen konsantrasyonu olasılıkla kan plazmasındaki konsantrasyonundan yüzde birkaç oranında daha azdır. Ancak bu fark bile doku metabolizması için gerekli olan bütün oksijenin kandan hücrelerarası aralığa geçmesi için yeterlidir. Bu oran vücut aktifken dakikada birkaç litre oksijen geçişine neden olabilir.

HÜCRELERARASI ALAN VE HÜCRELERARASI SIVI

Vücudun toplam hacminin yaklaşık altıda birini *hücrelerarası* olarak adlandırılan hücrelerarası alanlar oluşturmaktadır. Bu alanlardaki sıvıya *hücrelerarası* sıvı adı verilir.

Hücrelerarasının yapısı **Şekil 16-4**'te gösterilmiştir. Hücrelerarası iki temel tipte katı yapı içermektedir. (1) *kollajen lif demetleri* ve (2) *proteoglikan iplikçikler.* Kollajen lif demetleri hücrelerarasında uzun mesafeler boyunca uzanır. Bunlar çok sağlamdır ve bu nedenle dokuların sıkılığını yani gerilme kuvvetinin büyük bir kısmını sağlayan yapılardır. Diğer taraftan proteoglikan iplikçikler yüzde 98'i *hyalüronik asit,* yüzde 2'si proteinden oluşan, çok ince kıvrık moleküllerdir. Bu moleküller o kadar incedir ki ışık mikroskobu ile görülemezler; hatta elektron mikroskobu ile bile gösterilmeleri zordur. Bunlar çok ince retiküler iplikçiklerden oluşan ve "fırça-kılı" olarak adlandırılan bir yapı oluştururlar.

Hücrelerarasındaki "Jel". Hücrelerarasındaki sıvı, filtrasyon veya difüzyon yolu ile kapillerlerden gelmektedir. Proteinler kapiller porlarından kolaylıkla dışarı çıkamadığı için hücrelerarası sıvının içeriği, proteinleri çok daha az miktarda içermesi dışında plazma ile aynıdır. Hücrelerarası sıvı proteoglikan iplikçiklerin arasındaki çok küçük boşluklar içinde hapis olmuş durumdadır. Proteoglikan iplikçikler ve onların içinde hapis olmuş sıvı, *jel* özelliği gösterdiği için *doku jeli* olarak adlandırılmaktadır.

Proteoglikan iplikçiklerin fazla sayıda olması nedeniyle *sıvının doku jeli içinden akması* zordur. Bunun yerine sıvı daha çok jelden difüzyona uğrar. Yani, büyük sayıdaki molekülleri beraberce hareket etmek yerine, moleküllerin termal kinetik hareketliliği nedeniyle bir yerden diğer yere doğru hareket ettirir.

Jeldeki difüzyon serbest sıvıdaki difüzyonun yaklaşık yüzde 95-99'u kadar hızdadır. Kapillerler ile hücreler arasındaki kısa mesafede görülen bu difüzyon sadece su moleküllerinin değil elektrolitler, hücresel atıklar, oksijen, karbondioksit gibi çeşitli maddelerin de hücrelerarasından hızlı bir şekilde geçişini sağlar.

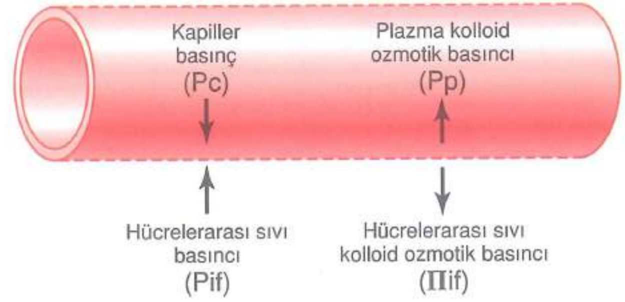
Hücrelerarasındaki "Serbest" Sıvı. Her ne kadar normalde hücrelerarasındaki sıvının tamamına yakını doku jeli içinde hapis olmuş durumda ise de, proteoglikan iplikçiklerden bağımsız, bu nedenle de *serbest olarak akabilen küçük sıvı vezikülleri* ve *sıvı dereciklerine* rastlanabilir. Dolaşıma bir boya enjekte edildiğinde bu boyanın hücrelerarasından ilerleyerek hücrelerin yüzeyleri ve kollajen liflerinin yüzeyleri boyunca uzanan küçük sıvı birikintileri içinde aktığı görülür.

Normal dokulardaki "serbest" sıvı miktarı azdır ve genellikle yüzde 1'i geçmez. Ancak dokuda *ödem* gelişirse bu *serbest sıvı derecikleri ve veziküller anormal bir şekilde genişleyerek,* ödem sıvısının yarısı veya yarıdan fazlası proteoglikan iplikçiklerden bağımsız olarak akan sıvı haline gelebilir.

KAPİLLERLERDEN SIVI FİLTRASYONU HİDROSTATİK VE KOLLOİD OZMOTİK BASINÇLAR İLE KAPİLLER FİLTRASYON KATSAYISI TARAFINDAN BELİRLENİR

Kapillerlerin içindeki basınç, sıvının ve içinde çözünmüş maddelerin kapiller porlarından geçerek hücrelerarası aralığa geçmesini sağlar. Bu olaya zıt olarak, plazma proteinleri tarafından meydana getirilen ozmotik basınç *(kolloid ozmotik basınç* olarak da adlandırılır) sıvıların hücrelerarası alanlardan kana ozmoz yolu ile geçişini sağlar. Bu ozmotik basınç, önemli miktarda sıvı hacminin kandan hücrelerarası alana kaybını engeller.

Aynı şekilde önemli olan bir diğer sistem de hücrelerarası alanlara sızan küçük miktarlardaki proteinlerin dolaşıma geri döndürülmesini sağlayan *lenfatik sistemdir.*



Şekil 16-5. Zardaki porlar yoluyla sıvının kapiller zardan dışarıya veya içeriye hareket etmesinde etkili olan sıvı basıncı ve kolloid ozmotik basıncı kuvvetleri.

Bu bölümün kalan kısımlarında bu etkilerin plazmanın ve hücrelerarası sıvının hacimlerini nasıl kontrol ettiği tartışılacaktır.

Kapiller Zardan Sıvı Geçişini Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Kuvvetler Belirler. **Şekil 16-5** sıvının kandan hücrelerarası sıvıya doğru mu yoksa ters yönde mi akacağını belirleyen dört ana kuvveti göstermektedir. Bu kuvvetlere ilk defa bu dört ana etkenin önemini gösteren fizyolog Ernest Starling'in anısına "Starling kuvvetleri" adı verilir. Bu güçler:

1. *Kapiller basınç* (Pc), sıvıyı kapiller zarından dışarıya doğru iten kuvvettir.
2. *Hücrelerarası sıvı basıncı* (Pif), pozitif olduğu zaman sıvıyı hücrelerarasından kapiller zarın *içine* iten, negatif olduğu zaman ise ters yönde hareketlendiren güçtür.
3. *Plazma kolloid ozmotik basıncı* (Πp), kapiller zardan *içeriye* doğru sıvı ozmozuna neden olan kuvvettir.
4. *Hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncı* (Πif), sıvının kapiller zardan *dışarıya* ozmozunu sağlayan güçtür.

Eğer bu kuvvetlerin toplamı yani *net filtrasyon basıncı* pozitif ise kapillerlerden net sıvı *filtrasyonu* olacaktır. Eğer Starling kuvvetlerin toplamı negatif ise hücrelerarası alandan doku içine net *sıvı emilimi* meydana gelecektir. Net filtrasyon basıncı (NFP) aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$NFP = Pc - Pif - \Pi p - \Pi if$$

Daha sonra tartışılacağı gibi, NFP normal durumlarda az da olsa pozitif bir değere sahiptir. Bu nedenle, birçok organda kapillerlerden hücrelerarası alana net sıvı filtrasyonu görülür. Bir dokudaki net sıvı filtrasyon oranını belirleyen faktörlerden biri de kapillerlerin sayısı ile birlikte bu kapillerlerin porlarının çapı ve sayısıdır. Bu faktörlerin tümü genel olarak *kapiller filtrasyon katsayısı* (K_f) olarak adlandırılırlar. Bu nedenle K_f belirli bir NFP altında kapiller zarlarının suyu filtre etme kapasitesi olarak düşünüle-

bilir ve genellikle ml/dakika/mm Hg net filtrasyon basıncı olarak ifade edilir.

Bu nedenle kapiller sıvı filtrasyonunun hızı şu şekilde belirlenir:

$$\text{Filtrasyon} = K_f \times NFP$$

Bundan sonraki paragraflarda, kapiller sıvı filtrasyonunun hızını belirleyen her bir kuvvet detaylı olarak tartışılacaktır.

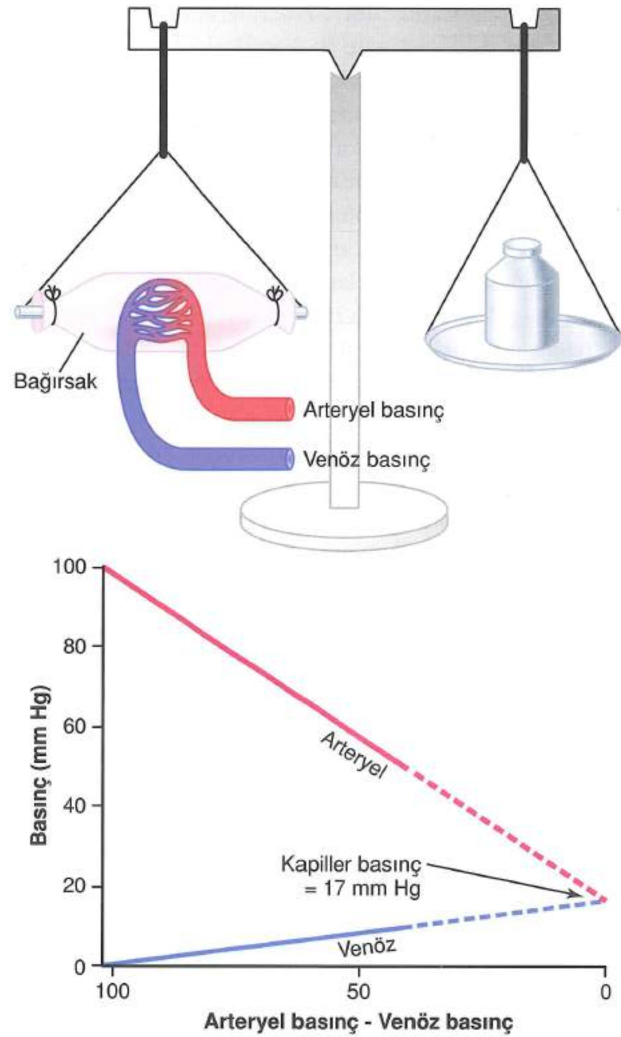
KAPİLLERİN HİDROSTATİK BASINCI

Kapillerin hidrostatik basıncını ölçmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar: (1) *kapillerlerin doğrudan mikropipetle kanüle edilerek*, ortalama kapiller basıncının iskelet kası ve bağırsak gibi dokularda yaklaşık olarak 25 mm Hg olarak ölçüldüğü ve (2) *kapiller basıncının işlevsel olarak dolaylı yolla ölçülüp* bu dokularda yaklaşık 17 mm Hg olarak saptandığı yöntemlerdir.

Kapiller Basıncının Mikropipet Yöntemi ile Ölçümü. Bir kapiller içindeki basıncı kanülasyon yöntemi ile ölçmek için mikroskobik bir cam pipet doğrudan kapillerin içine sokulur ve basınç uygun bir mikromanometre sistemi ile kaydedilir. Bu yöntem kullanılarak hayvan dokularında ve insan tırnak dibindeki büyük kapillerlerde ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler ile kapillerlerin arteryel uçlarında 30-40 mm Hg, venöz uçlarında 10-15 mm Hg, orta kısımlarında ise yaklaşık 25 mm Hg basınç değerleri elde edilmiştir.

Böbreklerin *glomerül kapillerleri* gibi bazı kapillerlerde mikropipet yöntemi ile ölçülen basınçlar çok daha yüksektir. Buralarda çok daha yüksek, ortalama 60 mm Hg kadar basınç değerleri ölçülebilmiştir. Diğer taraftan, böbreklerin *peritübül kapillerlerinde* ortalama hidrostatik basınç sadece 13 mm Hg'dır. Bu bulgular kapiller hidrostatik basıncının dokulara ve fizyolojik koşullara göre oldukça farklı olabileceğini göstermektedir.

"İşlevsel" Kapiller Basıncının Dolaylı Yolla Ölçümü için İzogravimetrik Yöntem. **Şekil 16-6**, kapiller basıncının dolaylı olarak, *izogravimetrik* yöntem ile ölçümünü göstermektedir. Şekil, gravimetrik bir teraziye yerleştirilen bağırsak bölümünü göstermektedir. Kan bağırsak duvarının kan damarları yoluyla perfüze edilmiştir. Arteryel basınç azaltıldığında buna bağlı olarak kapiller basınçta da azalma meydana gelmekte ve bu olay plazma proteinlerinin ozmotik basıncı nedeniyle bağırsak duvarından sıvı emilimine izin vererek bağırsak ağırlığını azaltmaktadır. Sonuçta terazinin ibresinde ani bir değişme görülmektedir. Bağırsak ağırlığında meydana gelen bu azalmayı engellemek için arter basıncının azalması ile meydana gelen değişikliği kompanse edecek oranda venöz basınç artırılmaktadır. Diğer bir deyişle, (1) arter basıncı azaltılıp (2) venöz basınç artırılırken aynı anda kapiller basınç sabit kalmaktadır.



Şekil 16-6. Kapiller basıncının ölçümünde izogravimetrik yöntem.

Şeklin aşağı bölümünde bağırsak ağırlığındaki değişimleri tamamen etkisiz hale getiren arteryel ve venöz basınç değişiklikleri gösterilmiştir. Arteryel ve venöz çizgiler birbirini 17 mm Hg değerinde kesmektedir. Bu nedenle, kapiller basıncın 17 mm Hg düzeyinde sabit kalması gerekir. Aksi takdirde kapiller duvardan sıvı filtrasyonu veya emilimi görülecektir. Sonuç olarak, bu dokuda "işlevsel" kapiller basınç değeri yaklaşık 17 mm Hg olarak ölçülmektedir.

Kapillerlerden içeriye veya dışarıya sıvı geçişine neden olan tüm kuvvetlerin dengelendiği kapiller basıncını gösteren izogravimetrik yöntemin, kapiller basıncının mikropipet ile doğrudan ölçülmesi yöntemine göre daha düşük değerler verdiği açıktır. Bunun başlıca nedeni birçok dokuda kapiller sıvı filtrasyonunun, sıvı geriemilimi tarafından tam olarak dengelenmemiş olmasıdır. Birçok dokuda geriemilen miktara göre daha fazla filtre edilen sıvı, lenf damarları tarafından ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Böbreklerin glomerül kapillerlerinde sürekli olarak çok yüksek miktarlarda, yaklaşık 125 ml/dakika, sıvı filtre edilmektedir.

HÜCRELERARASI SIVININ HİDROSTATİK BASINCI

Hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncını ölçen çeşitli yöntemler dokuya ve kullanılan ölçüm yöntemine bağlı olarak hafifçe farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Gevşek bir doku olan ciltaltı dokusunda farklı yöntemlerle yapılan ölçümlerde genellikle hücrelerarası sıvının basıncı atmosfer basıncından birkaç mmHg daha düşük bulunmuştur. Bu değerler *negatif hücrelerarası sıvı basıncı* olarak adlandırılmıştır. Böbrekler gibi kapsül ile çevrili diğer organlarda ise genellikle hücrelerarası basınç *pozitiftir* (atmosfer basıncından daha yüksek). En sık kullanılan yöntemler arasında (1) mikropipet kullanılarak dokuların doğrudan kanülasyonu ile basıncın ölçülmesi, (2) delikli kapsüllerin dokuya implante edilmesi yöntemi ile basıncın ölçümü, ve (3) doku içine yerleştirilmiş pamuk fitiller aracılığı ile basıncın ölçülmesi sayılabilir. Bahsedilen farklı teknikler ile yapılan ölçümlerde aynı dokuda bile farklı hücrelerarası hidrostatik basınç değerleri elde edilebilir.

Mikropipet Kullanılarak Hücrelerarası Sıvı Basıncının Ölçülmesi. Kapiller basıncını ölçmek için kullanılan mikropipetin benzeri, hücrelerarası sıvı basıncının ölçümünde de kullanılabilir. Mikropipetin ucu yaklaşık 1 mikrometre çapında olmakla birlikte bu çap hücrelerarasındaki proteoglikan iplikçiklerinin arasındaki boşluklardan en az 20 kat daha büyüktür. Bu nedenle, ölçülen basınç olasılıkla bir serbest sıvı; cebindeki basınçtır.

Mikropipet yöntemi kullanılması ile elde edilen ölçümler deri gibi *gevşek* dokularda -2 ile +2 mm Hg arasında değişmiş ancak genellikle atmosfer basıncından biraz daha düşük değerler ortaya çıkmıştır.

İmplante Edilmiş Perfore Kapsüllerde Hücrelerarası Serbest Sıvı Basıncının Ölçümü. Bu yöntemde çapı 2 cm olan kapsüller ile yapılan ölçümler normal *gevşek* derialtı dokularda -6 mm Hg gibi bir değer bulunmuştur. Ancak daha küçük kapsüller ile yapılan ölçümlerde mikropipet yöntemi ile yapılan ölçümlere benzer şekilde -2 mm Hg değerine yakın değerler elde edilmiştir.

Sıkıca Kapalı Dokulardaki Hücrelerarası Sıvı Basıncı. Beynin etrafındaki kafatası, böbrekleri saran fibröz kapsül, kasların çevresindeki fibröz kılıf, gözdeki sklera örneklerinde olduğu gibi vücuttaki bazı dokular sıkı bir kılıf ile kaplanmıştır. Bu organların çoğunda ölçüm yöntemi ne olursa olsun hücrelerarası sıvı basıncı genellikle pozitif olarak bulunmaktadır. Ancak bu hücrelerarası sıvı basınçları çoğu kez çevrelerindeki dokuların basınçlarından daha az olarak bulunmaktadır. Örneğin, yan yatan bir hayvanda beyni saran beyin-omurilik sıvısının basıncı yaklaşık +10 mm Hg değerinde iken *beyin hücrelerarası sıvı basıncı* +4 ile +6 mm Hg arasında değişmektedir. Böbreklerde, böbrekleri çevreleyen kapsül basıncı ortalama +13 mm Hg düzeyinde iken bulunan *hücrelerarası sıvı basınçları* +6 mm Hg civarındadır. Eğer deri üzerindeki basıncın atmosfer basıncına eşit olduğu yani "sıfır basınç" olduğu düşünülürse genel bir kural olarak, normal hücrelerarası sıvı basıncının dokunun çevresindeki basınca göre birkaç milimetre civa daha negatif olduğu söylenebilir.

Çevresindeki hücrelerarası sıvılar ile dinamik bir denge halinde bulunan birçok doğal vücut boşluğundaki serbest sıvının basıncı negatif olarak ölçülmüştür. Bunlardan bazıları:

- İntraplevral boşluklar: -8 mm Hg
- Eklemlerin sinovyal boşlukları: -4 ile -6 mm Hg
- Epidural boşluk: -4 ile -6 mm Hg.

Özet-Gevşek Derialtı Dokusundaki Ortalama Negatif Hücrelerarası Sıvı Basıncı. Yukarıda değinilen farklı yöntemler birbirine yakın değerler vermekle birlikte birçok fizyolog arasındaki genel düşünce, *gevşek* ciltaltı dokusundaki gerçek hücrelerarası sıvı basıncının atmosfer basıncından biraz daha düşük olduğudur. Ortalama basınç olarak kabul edilen değer yaklaşık -3 mm Hg'dır.

Negatif Hücrelerarası Sıvı Basıncının Temel Nedeni Lenfatik Sistemin Pompalama Yeteneğidir Lenfatik sistem bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olmakla beraber öncelikle bu sistemin hücrelerarası sıvı basıncının belirlenmesindeki temel rolünü anlamak zorundayız. Lenfatik sistem fazla sıvıyı, protein moleküllerini, yıkım ürünlerini ve doku aralığındaki diğer maddeleri ortadan kaldırarak "temizleyici" bir sistem olarak işlev görmektedir. Normalde sıvı terminal lenf kapillerlerine girdiğinde lenf damarı duvarı birkaç saniye süreyle otomatik olarak kasılmakta ve sıvıyı kan dolaşımına pompalamaktadır. Bu işlemlerin sonucunda hücrelerarası sıvıda negatif basınç oluşmaktadır.

PLAZMA KOLLOİD OZMOTİK BASINCI

Plazmadaki Proteinler Kolloid Ozmotik Basınca Neden Olur. Bölüm 4'deki temel tartışmada sadece yarı geçirgen bir zarın porlarından geçemeyen molekül veya iyonların ozmotik basınç oluşturabileceği belirtilmişti. Proteinler kapiller zarın porlarını rahatlıkla geçemeyen çözünmüş maddeler oldukları için, kapiller zarın iki tarafındaki ozmotik basınçlardan sorumlu olan maddelerdir. Bu ozmotik basıncı, hücre zarında görülen ozmotik basınçtan ayırmak için *kolloid ozmotik basınç* veya *onkotik basınç* olarak adlandırırız. "Kolloid"

terimi bir protein çözeltisinin gerçek molekül çözeltisi olmasına karşın kolloid bir çözeltiye benzemesinden kaynaklanmaktadır.

Plazma Kolloid Ozmotik Basıncının Normal Değerleri. Normal bir insanın plazmasındaki kolloid ozmotik basınç değeri yaklaşık 28 mm Hg düzeyindedir. Bunun 19 mm Hg'sı çözünmüş haldeki proteinlerden, 9 mm Hg'sı ise proteinlerin *Donnan etkisi* ile tutmuş olduğu sodyum, potasyum ve diğer katyonlardan kaynaklanmaktadır.

Farklı Plazma Proteinlerinin Kolloid Ozmotik Basıncına Etkisi. Plazma proteinleri, ortalama molekül ağırlığı 69.000 olan albümin, 140.000 olan globulin ve 400.000 olan fibrinojen proteinlerinin bir karışımıdır. Yani 1 gram globulindeki molekül sayısı, 1 gram albüminin molekül sayısının yaklaşık yarısı kadardır. Öte yandan 1 gram fibrinojen, 1 gram albüminin molekül sayısının altıda birini içerir. Bölüm 4'de bahsedilen ozmotik basınç konusunda da tartışıldığı gibi ozmotik basınç erimiş haldeki moleküllerin kütlesi tarafından değil *moleküllerin sayısı* tarafından belirlenmektedir. Moleküller kütleleri değil, sayıları bakımından değerlendirildiğinde, aşağıdaki tablo normal plazmada farklı tiplerdeki proteinlerin göreceli kütlesel konsantrasyonları ile buna bağlı olarak toplam plazma kolloid ozmotik basıncına yaptıkları katkıyı göstermektedir.

	g/dl	Πp (mm Hg)
Albümin	4,5	21,8
Globulinler	2,5	6,0
Fibrinojen	0,3	0,2
Toplam	7,3	28,0

Yani, plazma toplam kolloid ozmotik basıncının yaklaşık yüzde 80'i albüminden, yüzde 20'si globulinlerden kaynaklanırken fibrinojenin katkısı neredeyse yoktur. Dolayısıyla, kapiller ve doku sıvı dinamikleri açısından özellikle önemli olan albümindir.

HÜCRELERARASI SIVININ KOLLOİD OZMOTİK BASINCI

Her ne kadar ortalama kapiller bir porun büyüklüğü plazma proteinlerinin büyüklüğünden daha küçük ise de, bu bütün porlar için geçerli değildir. Bu nedenle, küçük miktarda da olsa, plazma proteinleri hücrelerarası aralığa porlardan ve küçük veziküller içinde transitoz ile geçerler.

Hücrelerarası sıvının tümündeki (12 litre) toplam protein miktarı plazmanın içindeki toplam miktardan daha büyüktür. Bunun nedeni hücrelerarası sıvı hacminin plazmaya göre 4 kat daha fazla olmasıdır. Bu durumda hücrelerarası sıvıdaki ortalama protein *konsantrasyonu* genellikle plazmadakinin yüzde 40'ı veya 3 gr/dl kadardır. Bu miktardaki proteinin meydana getirdiği ortalama hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basınç değeri yaklaşık olarak 8 mm Hg'dır.

KAPİLLER ZARDAN SIVI HACMİNİN DEĞİŞİMİ

Kapiller zarda görülen sıvı hareketini etkileyen çeşitli faktörler bilindiğine göre bunları birarada düşünerek normal kapillerlerin plazma ile hücrelerarası sıvı arasındaki normal sıvı değişimini nasıl devam ettirdiğini görebiliriz.

Kapillerlerin arter uçlarındaki ortalama basınç venöz uca göre yaklaşık 15-25 mm Hg daha büyüktür. Bu fark nedeni ile sıvı kapillerlerin arter uçlarından "filtre" olurken venöz uçlardan kapiller içine geriemilmektedir. Böylece, küçük bir miktar sıvı, kapillerlerin arter uçlarından venöz uçlarına doğru dokulardan "akmaktadır". Bu akımın dinamiği aşağıdaki şekildedir.

Kapillerin Arteryel Ucunda Filtrasyona Neden Olan Kuvvetlerin Analizi. Kapiller zarın *arteryel ucunda* etkili olarak kapiller zarda harekete neden olan ortalama yaklaşık kuvvetler aşağıda belirtilmiştir.

	mm Hg
Sıvıyı dışarıya doğru iten kuvvetler	
Kapiller basınç (kapillerin arteryel ucu)	30
Negatif hücrelerarası serbest sıvı basıncı	3
Hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncı	8
DIŞARIYA DOĞRU OLAN KUVVETLERİN TOPLAMI	41
Sıvıyı içeriye doğru iten güçler	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
İÇERİYE DOĞRU OLAN KUVVETLERİN TOPLAMI	28
Güçlerin toplamı:	
Dışarı	41
İçeri	28
DIŞARIYA DOĞRU NET KUVVET (ARTERYEL UÇTA)	13

Böylece, kapillerin arteryel ucundaki kuvvetlerin toplamı 13 mmHg'lik bir *net filtrasyon basıncını* gösterir ve bu basınç sıvıyı kapiller porlarından dışarı hareket ettirmeye çalışır.

Bu 13 mm Hg'lık filtrasyon basıncı kanın kapillerlerden her geçişinde akan kan plazmasının yaklaşık 1/200'ünün kapillerlerin arteryel ucundan çıkarak hücrelerarası aralığa filtre olmasına neden olur.

Kapillerin Venöz Ucundaki Geriemilimin Analizi. Kapillerlerin venöz ucundaki basıncın düşük olması kuvvet dengesinin aşağıda gösterildiği gibi emilim tarafına doğru kaymasına neden olur.

Sıvıyı içeriye doğru iten kuvvetler	**mm Hg**
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
İÇERİYE DOĞRU OLAN KUVVETLERİN TOPLAMI	28
Sıvıyı dışarıya doğru iten kuvvetler	
Kapiller basınç (kapillerin venöz ucunda)	10
Negatif hücrelerarası serbest sıvı basıncı	3
Hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncı	8
DIŞARIYA DOĞRU OLAN KUVVETLERİN TOPLAMI	21
Kuvvetlerin toplamı	
İçeri	28
Dışarı	21
İÇERİYE DOĞRU NET KUVVET	7

Yani sıvıyı kapiller içine iten güç (28 mm Hg) geriemilim gücünden (21 mm Hg) daha büyüktür. 7 mm Hg'lık bu fark kapillerlerin venöz uçlarındaki *net geriemilim basıncı*dır. Bahsedilen geriemilim basıncı filtrasyon basıncına göre oldukça düşüktür. Ancak venöz kapillerlerin arteryel kapillerlere göre sayıca daha fazla ve daha geçirgen olduğu hatırlanmalıdır. Bu nedenle, sıvının içeriye hareketini sağlamak için daha az geriemilim basıncına ihtiyaç vardır.

Geriemilim basıncı kapillerlerin arteryel uçlarından filtre olan sıvının yaklaşık onda dokuzunun venöz uçlardan geriemilimini sağlar. Geriye kalan sıvı lenf damarları içine akar ve dolaşım kanına döner.

KAPİLLER DEĞİŞİM İÇİN STARLİNG DENGESİ

Ernest Starling'in bir yüzyıl önce belirtiği gibi normal koşullar altında kapillerlerin çoğunda dengeye yakın bir durum vardır. Yani, kapillerlerin arteryel ucundan dışarı filtre edilen sıvı miktarı emilim yoluyla dolaşıma geri dönen sıvıya neredeyse eşittir. Az miktarda da olsa eşitsizliğe neden olan sıvı ise sonunda lenfatikler yolu ile dolaşıma geri döner.

Aşağıdaki tablo Starling dengesinin prensiplerini göstermektedir. Bu tabloda kapillerlerin arteryel ve venöz uçları arasındaki basınçların ortalaması alınarak kapillerin tüm uzunluğu için ortalama işlevsel kapiller basıncı hesaplanmıştır.

Sıvıyı dışarıya doğru iten ortalama kuvvetler	**mm Hg**
Ortalama kapiller basınç	17,3
Negatif hücrelerarası serbest sıvı basıncı	3,0
Hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncı	8,0
DIŞARIYA DOĞRU KUVVETLERİN TOPLAMI	28,3
Sıvıyı içeriye doğru iten ortalama kuvvetler	**mm Hg**
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28,0
İÇERİYE DOĞRU KUVVETLERİN TOPLAMI	28,0
Ortalama kuvvetlerin toplamı	
Dışarı	28,3
İçeri	28,0
DIŞARIYA DOĞRU NET KUVVET	0,3

Toplam kapiller dolaşım için toplam dışarı iten kuvvetler ile (28,3 mm Hg) toplam içeri iten kuvvetler (28,0 mm Hg) arasında dengeye yakın bir duruma ulaşmış olduk. Kuvvetler arasında görülen küçük miktardaki eşitsizlik (0,3 mm Hg) geriemilen miktara göre hücrelerarası alana daha fazla sıvının filtrasyonuna neden olur. Filtrasyondaki bu fazlalığa *net filtrasyon* adı verilir ve sıvının lenfatikler yoluyla dolaşıma geri dönmesini sağlar. Böbrekler hariç *bütün vücuttaki* normal filtrasyon hızı sadece 2 ml/dak'dır.

KAPİLLER FİLTRASYON KATSAYISI

Önceki örnekte kapiller zarda 0,3 mm Hg düzeyinde görülen kuvvetler arasındaki net dengesizlik bütün vücutta dakikada 2 ml net sıvı filtrasyonuna neden olmaktadır. Bu değer her bir milimetre civa dengesizlik için düşünülürse tüm vücut için net filtrasyonun bir milimetre civa basınç farkı için 6,67 mililitre/dak olduğu hesaplanabilir. Bu değer tüm vücut kapiller *filtrasyon katsayısı* olarak adlandırılmaktadır.

Filtrasyon katsayısı vücudun değişik kısımları için dakikada, her bir milimetre civa için, 100 gram doku başına filtrasyon hızı olarak da ifade edilebilir. Bu durumda filtrasyon katsayısının ortalama bir dokuda yaklaşık olarak 0,01 ml/dak/mm Hg/100 gr doku olduğu görülür. Farklı dokuların kapiller sistemlerinin geçirgenliklerindeki büyük farklılıkları nedeni ile filtrasyon katsayısı farklı dokularda yüz kata kadar değişiklikler gösterebilir. Beyin ve kas dokusunda bu değerler çok küçük iken derialtı dokusunda ortalama bir değerde, bağırsakta fazla, porların sayıca fazla ve geniş olduğu karaciğer ve böbrek glomerüllerinde ise çok yüksektir. Bu nedenle, proteinlerin kapiller zarından geçirgenlikleri de çok fazla değişiklik göstermektedir. Kas dokusunun hücrelerarasındaki protein konsantrasyonu yaklaşık 1,5 gr/dl iken derialtı dokusunda 2 gr/dl, ince bağırsakta 4 gr/dl, karaciğerde ise 6 gr/dl düzeyindedir.

Kuvvetlerdeki Anormal Dengesizliğin Kapiller Zar Üzerine Etkisi. Eğer ortalama kapiller basınç 17 mm Hg'nın üzerine çıkarsa sıvıların doku içine filtrasyonuna neden olan net kuvvet de artar. Böylece, ortalama kapiller basınçta 20 mm Hg'lık bir artış net filtrasyon basıncının 0,3 mm Hg değerinden 20,3 mm Hg'ya yükselmesine neden olur. Bu durumda normalde hücrelerarası aralığa filt-

re olan net sıvının miktarında 68 katlık bir artış görülür. Fazla miktarda sıvının bu boşluklarda birikimini engellemek için lenfatik sistemdeki normal sıvı akışının 68 kat artması gerekecektir. Bu değer genelde lenfatik sistemin taşıyabileceği miktardan 2 ile 5 kat daha fazladır. Sonuçta, sıvı hücrelerarası alanda birikmeye başlar ve ödem gelişir.

Bunun aksine, eğer kapiller basınç çok düşük bir değere inerse, net filtrasyon yerine kapiller içine sıvının net geriemilimi görülür ve hücrelerarası sıvı hacminde azalma pahasına kan hacminde artma meydana gelir. Kapiller zarda görülen dengesizliğin etkileri ve bunların değişik ödem tiplerinin gelişimindeki rolleri Bölüm 25'te tartışılmıştır.

LENFATİK SİSTEM

Lenfatik sistem sıvının hücrelerarası alandan kana akmasını sağlayan alternatif bir yol oluşturmaktadır. En önemlisi ise, lenfatiklerin proteinler ve büyük partiküller gibi, kapiller kana doğrudan emilimi mümkün olmayan maddeleri doku aralıklarından uzaklaştırabilmesidir. Proteinlerin hücrelerarası alanlardan uzaklaştırılması yaşamsal bir olaydır ve aksadığında yaklaşık 24 saat içinde ölüm görülür.

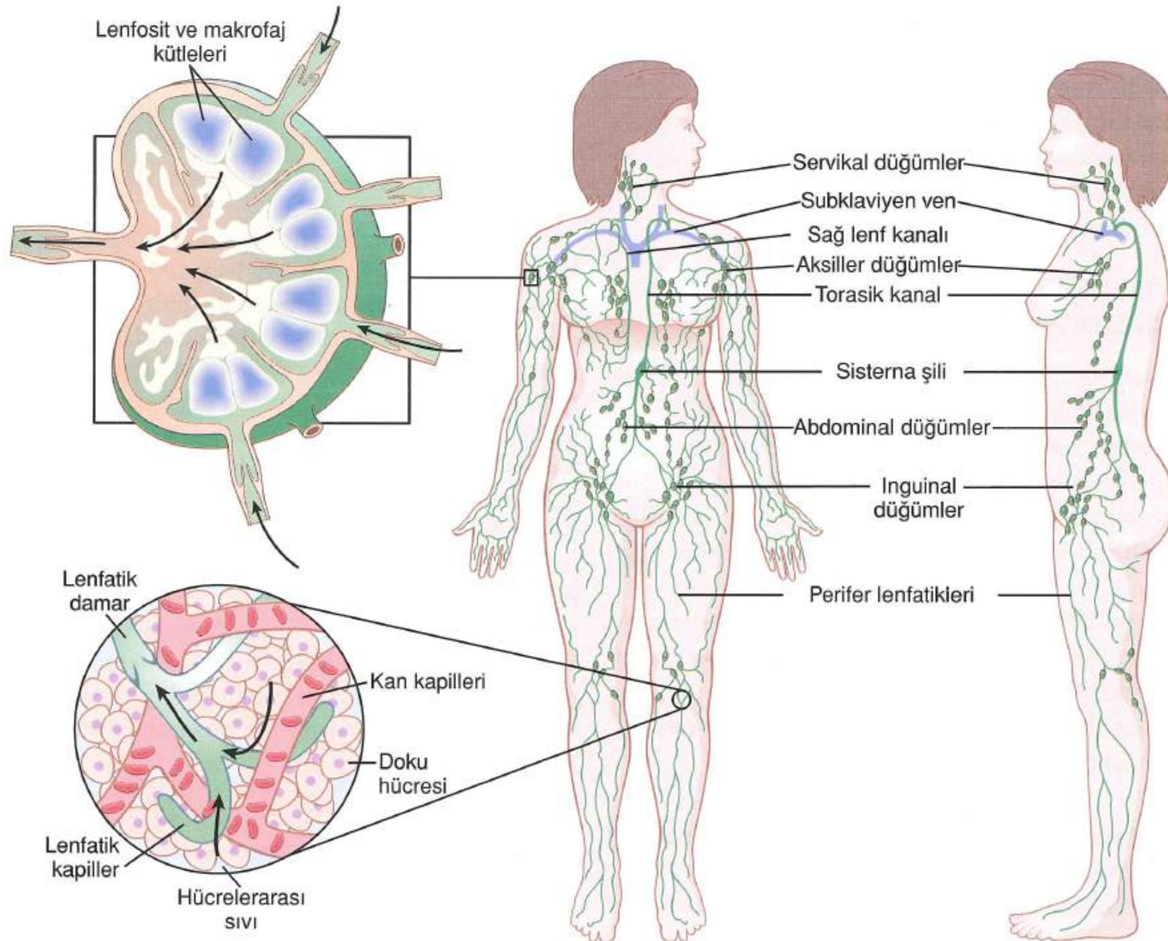
VÜCUDUN LENF KANALLARI

Vücuttaki neredeyse tüm dokular fazla miktardaki sıvıyı hücrelerarası alandan uzaklaştırabilecek lenf sistemine sahiptir. İstisnalar arasında derinin yüzeysel kısımları, merkezi sinir sistemi, kasların endomisyum tabakası ve kemikler sayılabilir. Bu dokular bile *prelenfatikler* olarak adlandırılan ve hücrelerarası sıvının akabildiği küçük hücrelerarası kanallar içermektedir. Bu sıvı sonuç olarak lenfatik damarlara veya beyinde olduğu gibi serebrospinal sıvıya karışarak doğrudan kana geri döner.

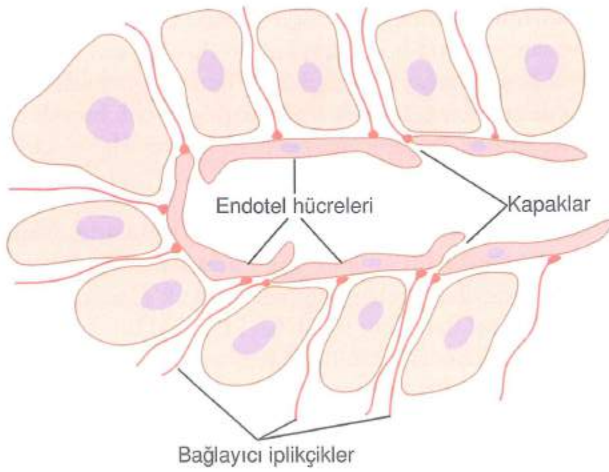
Vücudun aşağı kısımlarından gelen lenf sonunda *torasik kanal* ile akarak **Şekil 16-7**'de gösterildiği gibi *sol* internal jugular ven ile subklavyen venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır.

Başın sol tarafından, sol koldan ve göğüs bölgesinin çeşitli kısımlarından gelen lenf de venlere dökülmeden önce torasik kanala girer.

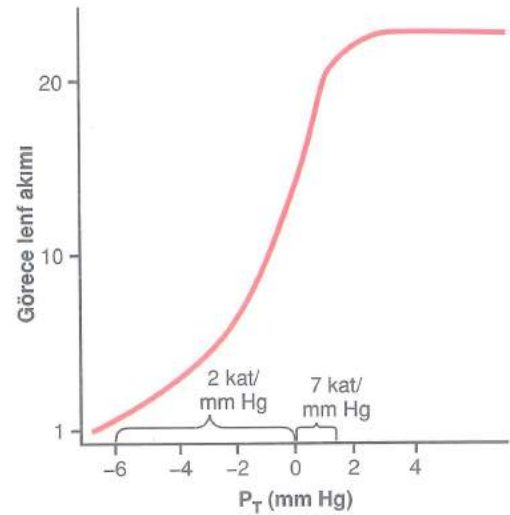
Boynun ve başın sağ tarafından, sağ koldan ve sağ toraks bölümlerinden toplanan lenf ise *sağ lenf kanalına* karışır ve daha sonra *sağ* subklavyen ven ile internal juguler venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır.



Şekil 16-7. Lenfatik sistem.



Şekil 16-8. Büyük molekül ağırlıklı maddelerin lenfe geçişine olanak veren lenfatik kapillerlerin özel yapısı.



Şekil 16-9. Bir köpeğin bacağında lenf akımı ile hücrelerarası sıvı basıncı arasındaki ilişki. Hücrelerarası basıncın atmosfer basıncının (0 mm Hg) biraz üzerine çıkması halinde lenf akımının en yüksek düzeye (P_T) eriştiğine dikkat ediniz. *(Dr. Harry Gibson ve Dr. Aubrey Taylor'un izniyle).*

Terminal Lenfatik Kapillerler ve Geçirgenlikleri. *Kapillerlerin arteryel uçlarından* filtre olan sıvının büyük bir kısmı hücrelerin arasından akarak *kapillerlerin venöz uçlarından* geriemilirler. Ancak bu sıvının yaklaşık olarak onda biri venöz kapillerlerden geriemilmek yerine *lenfatik kapillerlere* girerek kana geri döner. Normalde tüm bu lenfin toplam miktarı günde sadece 2-3 litredir.

Lenfatikler ile kana geri dönen sıvı miktarının az olmasına karşın, proteinler gibi kana geri dönmesi için başka bir yolu olmayan molekül ağırlığı büyük maddelerin geriemiliminin sağlanması açısından lenfatiklerin önemi büyüktür. Bu maddeler önemli bir engel ile karşılaşmadan kolayca lenfatik kapülerlere girerler. Bunun nedeni **Şekil 16-8**'de gösterilen lenfatik kapillerlerin özel yapısıdır. Bu şekilde lenfatik kapiller endotel hücrelerinin çevredeki bağ dokusuna *bağlayıcı iplikçikler* ile tutunduğu gösterilmektedir. Komşu endotel hücrelerinin birleşim yerlerinde bir endotel hücresinin kenarı serbest bir şekilde hareket eden içeriye dönük bir kapak oluşturacak şekilde komşu hücrenin kenarı ile üst üste gelmektedir. Böylelikle kapillerin içine doğru açılan küçük bir kapak sistemi oluşmaktadır. Hücrelerarası sıvı, içindeki çözünmüş maddelerle birlikte kapağı itip açabilir ve doğrudan lenfatik kapillerin içine akabilir. Ancak bu sıvı bir kez içeri girdikten sonra lenfatik kapilleri kolaylıkla terk edemez. Bunun nedeni geri akımın kapağı kapamasıdır. Lenfatikler terminal lenfatik kapillerin en uç kısımlarından başlayıp kan dolaşımına katıldıkları noktalardaki büyük damarlara kadar kapaklar içerir.

LENF YAPIMI

Lenf, hücrelerarası sıvıdan oluşarak lenfatikler içinde akar. Bu nedenle lenf içerik olarak kaynaklandığı dokudaki hücrelerarası sıvı ile aynı bileşimdedir.

Birçok dokudaki hücrelerarası sıvının protein konsantrasyonu 2 gr/dl değerinde iken, bu dokulardan akan lenfteki protein konsantrasyonu da bu değere yakındır. Diğer taraftan karaciğerde meydana gelen lenfin protein konsantrasyonu 6 gr/dl, bağırsaklardan akan lenfin protein konsantrasyonu ise 3-4 gr/dl düzeyine kadar çıkar. Vücuttaki bütün lenfin yaklaşık üçte ikisi karaciğer ve bağırsaklar tarafından oluşturulduğu için, vücudun bütün alanlarından gelen lenfin karışımı olan torasik lenfteki protein konsantrasyonu 3-5 gr/dl arasında değişmektedir.

Lenfatik sistem aynı zamanda gastrointestinal sistemden besin maddelerinin emilimini sağlayan ana yollardan birini oluşturmaktadır. Bölüm 66'da tartışıldığı gibi özellikle yağların emiliminde büyük önem taşır. Gerçekten de, yağlı besin alınmasından sonra torasik lenf kanalı bazen yüzde 1-2 oranında yağ içerebilir.

Ayrıca, bakteri gibi büyük partiküller lenfatik kapillerlerin endotel hücreleri arasından ilerleyerek lenf içine girebilirler. Lenf düğümlerinden lenf geçtikçe bu partiküller Bölüm 34'te anlatıldığı gibi hemen hemen tümüyle parçalanarak etkisizleştirilirler.

LENF AKIMININ HIZI

Dinlenme halindeki bir insanda lenf akımı torasik kanaldan saatte 100 mililitre hızda akar; diğer kanallardan da saatte 20 mililitre olmak üzere dolaşıma akan saatte toplam 120 ml veya günde 2-3 litre lenf akımı olur.

Hücrelerarası Sıvı Basıncının Lenf Akımı Üzerine Etkisi. **Şekil 16-9**'da köpek bacağında, değişik düzeylerdeki hücrelerarası sıvı basıncının lenf akımı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, hücrelerarası sıvı basıncı

-6 mm Hg'dan daha negatif olduğunda lenf akımı yavaştır. Basınç 0 mm Hg'nın (atmosfer basıncı) biraz üzerine doğru yükseldikçe akımın 20 kat veya daha fazla arttığı görülür. Bu nedenle, hücrelerarası sıvı basıncını artıran herhangi bir faktör normalde lenf akımını da artırır. Bu faktörler arasında:

- Kapiller hidrostatik basıncının yükselmesi
- Plazma kolloid ozmotik basıncının düşmesi
- Hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncının artması
- Kapillerlerin geçirgenliğinin artması, sayılabilir.

Bu faktörlerin hepsi kapiller zardaki sıvı değişiminin interstisyuma geçişin desteklenmesine yol açarak, hücrelerarası sıvı hacmini, hücrelerarası sıvı basıncını ve lenf akımını aynı anda artırır.

Ancak **Şekil 16-9**'da da görüldüğü gibi, hücrelerarası sıvı basıncı atmosfer basıncından (0 mm Hg) 1 veya 2 mm Hg daha yüksek olduğunda lenf akımındaki artış durur. Bunun olası nedeni, doku basıncındaki artmanın sadece lenfatik kapillerlere giren sıvı miktarını artırmakla kalmayıp aynı zamanda büyük lenfatiklerin dış yüzlerine de basınç yaparak lenf akımını azaltmasıdır. Yüksek basınç değerlerinde bahsedilen bu iki faktör birbirini tamamen dengelemektedir. Böylece lenf akımı en yüksek lenf akımı hızına ulaşır. Bu, **Şekil 16-9**'da üstteki plato ile gösterilmiştir.

Lenfatik Pompa Lenf Akımını Artırır. Bütün lenfatik kanallarda kapaklar vardır. **Şekil 16-10**, lenfatik kapillerlerin içine boşaldığı toplayıcı kanalların içindeki tipik kapakları göstermektedir.

İnsanda ve hayvanda lenfatiklerin hareketlerinin görüntülendirilmesi, toplayıcı lenfatiklerin veya daha büyük lenf damarlarının duvarlarındaki düz kasın sıvı ile gerilmesi sonucunda otomatik olarak kasıldığını göstermiştir. Ayrıca kapaklar arasındaki herbir lenfatik bölüm kendi başına işlev gören otomatik bir pompa gibi çalışabilir. Bu olay, lenf bölümünün dolduğu zaman kasılması ve sıvıyı kapaktan geçirerek bir sonraki lenfatik bölüme pompalaması anlamına gelmektedir. Sıvı sonraki bölüme dolar ve birkaç saniye sonra bu bölüm kasılır. Bu olay, sıvı tam anlamıyla boşaltılıncaya kadar bütün lenfatik damarlar boyunca devam eder. Torasik lenf kanalı gibi çok büyük bir lenf damarında lenfatik pompa 50-100 mm Hg'ya kadar çıkabilen basınçlara neden olabilir.

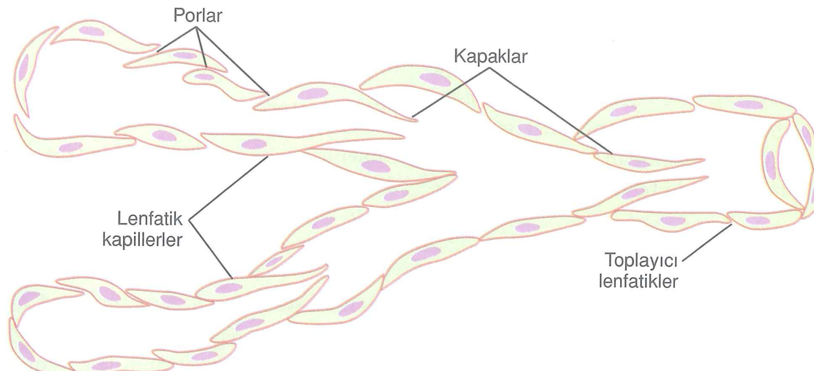
Lenfatiklerin Dıştan Aralıklı Sıkıştırılmasına Bağlı Pompalama. Lenf damarlarının intrensek aralıklı kasılmaları ile meydana gelen pompalamaya ek olarak aralıklı bir şekilde lenf damarını sıkıştıran herhangi bir dış faktör pompalamaya neden olabilir. Önem sırasına göre bu faktörler aşağıda belirtilmiştir:

- Çevreleyen iskelet kaslarının kasılması
- Vücudun çeşitli kısımlarının hareketi
- Lenfatiklere komşu arterlerin pulsasyonları
- Dokular üzerine vücut dışı objeler tarafından bası yapılması.

Lenfatik pompa egzersiz sırasında çok aktif bir rol oynayarak lenf akımını 10-30 kez artırabilmektedir. Diğer taraftan, dinlenme durumunda lenf akımı hemen hemen sıfıra iner.

Lenfatik Kapiller Pompa. Büyük lenf damarlarındaki lenfatik pompaya ek olarak terminal lenfatik kapillerler de özel bir şekilde lenfi pompalayabilmektedir. Daha önce açıklandığı gibi, lenfatik kapillerlerin duvarları bağlayıcı iplikçikler ile çevre dokunun hücrelerine sıkıca tutunmaktadır. Fazla miktardaki sıvı dokuya girip dokunun şişmesine yol açtığında bağlayıcı iplikçikler lenfatik kapillerlerin açılmasına neden olarak endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinden sıvının lenfatik kapiller içine akmasına neden olmaktadır. Doku sıkıştığında ise kapiller içindeki basınç artmakta ve endotel hücrelerinin birbiri üzerine gelen serbest uçlarının bir kapak gibi kapanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, basınç, lenfi hücre bileşkelerine doğru itmek yerine, toplayıcı lenfatiklere doğru yönlendirmektedir.

Lenfatik kapillerlerin endotel hücreleri ayrıca az sayıda kasılabilen aktomiyozin iplikçikleri içermektedir.



Şekil 16-10. Lenfatik kapillerlerin, toplayıcı kapillerlerin ve lenfatik kapakların yapısı.

Bazı hayvan dokularında yapılan çalışmalar (örneğin yarasa kanadı) bu iplikçiklerin birçok küçük kan ve lenfatik damarda görüldüğü gibi ritmik kasılmalara yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle daha büyük kas lenfatiklerinde görülen kasılmalara ek olarak lenfatik pompanın en azından bir kısmı lenfatik kapillerin endotel hücre kasılmalarından meydana gelebilir.

Lenf Akımını Belirleyen Faktörlerin Özeti. Önceki anlatılanların ışığı altında lenf akımını belirleyen iki temel faktör olduğu görülebilir. (1) hücrelerarası sıvı basıncı ve (2) lenfatik pompanın aktivitesi. Kabaca denilebilir ki, *lenf akım hızı hücrelerarası sıvı basıncı ile lenf pompası aktivitesinin çarpımı ile belirlenmektedir.*

LENFATİK SİSTEM HÜCRELERARASI SIVININ PROTEİN KONSANTRASYONUNUN, HACMİNİN VE BASINCININ KONTROLÜNDE KİLİT ROLE SAHİPTİR

Lenfatik sistemin doku aralıklarındaki fazla sıvıyı ve proteini dolaşıma geri döndüren bir "taşma mekanizması" olduğu açıktır. Bu nedenle lenfatik sistem (1) hücrelerarası sıvıdaki protein konsantrasyonunun, (2) hücrelerarası sıvı hacminin ve (3) hücrelerarası sıvı basıncının kontrolünde temel bir rol oynamaktadır. Şimdi bu faktörler arasındaki etkileşimi açıklayalım.

Öncelikle küçük miktarlarda proteinin kan kapillerlerinden sürekli bir şekilde hücrelerarası aralığa sızdığını hatırlayalım. Ancak çok küçük miktarda hücrelerarası protein kan kapillerlerinin venöz uçlarından dolaşıma geri dönebilir. Bu nedenle, proteinler hücrelerarası sıvıda birikme eğilimi gösterirler ve bu da hücrelerarası sıvıların kolloid ozmotik basıncını artırır.

İkinci olarak, hücrelerarası sıvıda artan kolloid ozmotik basınç kapiller zardaki güçler dengesini hücrelerarasına sıvı filtrasyonu lehine değiştirir. Dolayısıyla, proteinlerle birlikte sıvı kapiller duvardan hücrelerarasına doğru ozmotik şekilde hareket eder. Bu da hem hücrelerarası sıvının hacmini hem de hücrelerarası sıvı basıncını artırır.

Üçüncü olarak, hücrelerarası sıvı basıncındaki artış daha önce açıklandığı gibi, lenf akım hızını büyük ölçüde artırır. Bu durum hücrelerarası alanda biriken fazla miktardaki sıvının ve proteinin uzaklaştırılmasını sağlar.

Hücrelerarası sıvı protein konsantrasyonunun belirli bir düzeye ulaşması hücrelerarası sıvı hacminde ve hücrelerarası sıvı basıncında buna uyan bir yükselmeye neden olur ve lenfatik sistem ile dolaşıma geri dönen protein ve sıvı miktarının artarak kan kapillerlerinden sızan miktar ile dengede kalmasını sağlar. Bu nedenle, bu faktörlerin tümü belirli bir değerde denge durumuna ulaşır. Kan kapillerlerinden sıvı ve protein sızmasının oranı değişmedikçe denge durumu sabit kalır.

Vücut Dokularını Birarada Tutma Anlamında Negatif Hücrelerarası Sıvı Basıncının Önemi

Geleneksel olarak, vücuttaki farklı dokuların tamamen bağ dokusu lifleri tarafından birarada tutulduğu düşünülür. Ancak vücuttaki birçok dokuda bağ dokusu lifleri bulunmamaktadır. Bu özellikle dokuların birbiri üzerinde yerleşip kayabildiği durumlarda görülür (örneğin derinin, elin arka kısmı üzerinde veya yüzde rahatça kayabilmesi gibi). Ancak bu alanlarda bile dokular bir arada tutulur ve kısmi bir vakum etkisi yaratan negatif hücrelerarası sıvı basıncının bu olayda rolü vardır. Bu dokular negatif basınçlarını kaybettikleri zaman bu alanlara sıvı birikimi görülür ve Bölüm 25'de tartışılacağı gibi *ödem* gelişir.

Kaynaklar

Chidlow JH Jr, Sessa WC: Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. Cardiovasc Res 86:219, 2010.

Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nat Rev Mol Cell Biol 5:261, 2004.

Gashev AA: Basic mechanisms controlling lymph transport in the mesenteric lymphatic net. Ann N Y Acad Sci 1207(Suppl 1):E16, 2010.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. Circ Res 12:399, 1963.

Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res 16:452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Kolka CM, Bergman RN: The barrier within: endothelial transport of hormones. Physiology (Bethesda) 27:237, 2012.

Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 86:279, 2006.

Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. Physiol Rev 79:703, 1999.

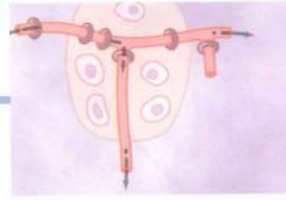
Oliver G: Lymphatic vasculature development. Nat Rev Immunol 4:35, 2004.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295:L235, 2008.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293:L823, 2007.

Wiig H, Swartz MA: Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. Physiol Rev 92:1005, 2012.



BÖLÜM 17

ÜNİTE IV

Doku Kan Akımının Yerel ve Humoral Kontrolü

DOKU GEREKSİNİMLERİNE YANIT OLARAK KAN AKIMININ YEREL KONTROLÜ

Dolaşımın en temel kurallarından biri her dokunun kendi kan akımını metabolik ihtiyaçlarına göre kendisinin belirlemesidir.

Dokuların kan akımıyla ilişkili bazı özel ihtiyaçları aşağıdakileri içerir:

1. Dokulara oksijen taşınması.
2. Glikoz, amino asit ve yağ asitleri gibi besin maddelerinin dokulara taşınması.
3. Karbondioksidin dokulardan uzaklaştırılması.
4. Hidrojen iyonlarının dokulardan uzaklaştırılması.
5. Dokulardaki iyonların uygun konsantrasyonlarda tutulması.
6. Çeşitli hormonların ve diğer moleküllerin farklı dokulara taşınması.

Belirli organlar kan akımına özel gereksinim gösterirler. Örneğin, derinin kan akımı vücuttan ısı kaybını belirleyerek vücut sıcaklığının kontrolünü sağlar. Ayrıca yeterli miktarda plazmanın böbreklere taşınması sayesinde vücuttaki atık maddelerin böbreklerden atılması, vücut sıvı hacminin ve elektrolitlerin seviyelerinin düzenlenmesi sağlanır.

Daha sonra da görüleceği gibi, bu faktörlerin birçoğu yerel kan akımını önemli ölçüde kontrol ederler ve farklı dokular bu faktörler üzerinde farklı düzeyde öneme sahiptirler.

Farklı Doku ve Organların Kan Akımındaki Değişkenlikler. **Tablo 17-1**'de görüldüğü üzere, bazı organların kan akımı oldukça fazladır. Örneğin, tiroid veya adrenal bezlerin 100 gramı başına düşen kan akımı miktarı birkaç yüz mililitre civarında iken, dakikada toplam 1350 ml kan alan karaciğerdeki kan akımı değeri ise 95 ml/dk/100 g olarak bilinmektedir.

Ayrıca böbreklerdeki kan akımının oldukça fazla olduğuna dikkat ediniz (1100 ml/dk). Bunun nedeni böbreklerin vücuttaki atık ürünleri temizleme işlevi ve vücut sıvılarının bileşiminin hassas olarak düzenlenmesi için fazla miktarda kana ihtiyacı olmasıdır.

Diğer taraftan, iskelet kasları toplam vücut ağırlığının yüzde 30-40'ını oluşturmalarına rağmen *etkin olmadıkları* durumda kan akımı değerlerinin sadece toplam 750 ml/dk olması şaşırtıcıdır. Dinlenim halindeki kasların metabolik aktivitesi çok az olduğu için kan akımı da düşüktür (sadece 4 ml/dk/100 g). Ancak ağır egzersiz sırasında kasın metabolik aktivitesi 60 kattan fazla arttığı için, kan akımı da yaklaşık 20 kat artarak toplam kas damar yatağında 16.000 ml/dk'ya veya 100 gram kas başına 80 ml/dk değerine kadar çıkabilir.

Kan Akımı Kontrolünün Yerel Dokular Tarafından Yapılmasının Önemi. Basit bir soru sorulabilir: Tüm dokulara, dokunun aktivitesinin az ya da çok olmasına bakılmaksızın dokunun gereksinimlerini her zaman karşılayacak kadar çok kan akımı neden sağlanmıyor? Bu sorunun yanıtı da aynı derecede basittir: Bunu sağlayabilmek için gereken kan miktarı, kalbin pompalayabileceğinden çok daha yüksektir.

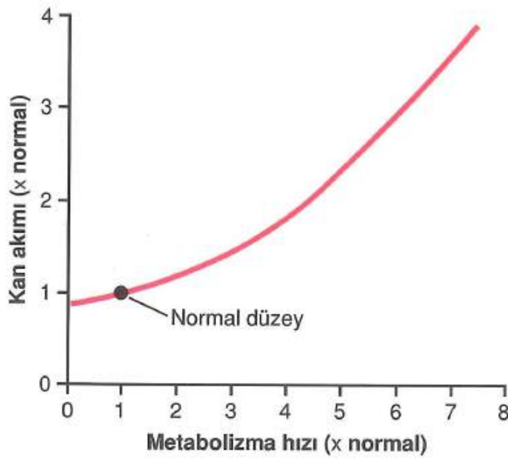
Yapılan deneysel çalışmalar her organa giden kan akımının ne eksik ne fazla, çoğunlukla o organın en düşük düzeyde ihtiyaçlarını karşılayacak oranda düzenlendiğini göstermiştir. Örneğin, en önemli ihtiyacı oksijen olan dokulara giden kan akımı, tüm doku oksijenlenmesini sağlayacak düzeyin biraz daha fazlasını karşılayacak seviyede (bundan daha fazla değil) tutulmaktadır. Yerel kan akımının bu şekilde kontrol edilmesi sayesinde dokuların beslenme bozukluğu ile karşılaşması engellenirken, kalbin iş yükü de en düşük düzeyde tutulmaktadır.

KAN AKIMININ KONTROL MEKANİZMALARI

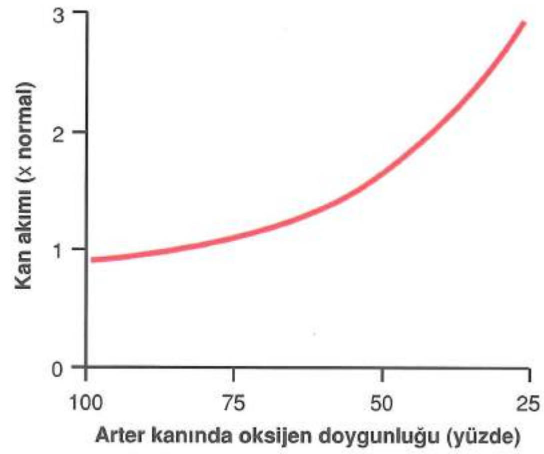
Yerel kan akımı iki kısımda incelenebilir: 1- akut kontrol ve 2- uzun süreli kontrol.

Akut kontrol arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin yerel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonundaki hızlı değişikliklerle gerçekleşir ve yerel doku için gerekli kan akımını seri bir şekilde sağlamak üzere dakikalar veya saniyeler içinde gerçekleşir.

Uzun süreli kontrol ise, günler, haftalar hatta aylar içerisinde akımda meydana gelen yavaş değişiklikler anlamına gelir. Genel olarak, uzun sürede meydana gelen bu değişiklikler dokuların ihtiyacı olan kan akımının kontrolünde daha iyi sonuçlar verir. Bu değişiklikler dokuya kanı getiren damarların sayısında veya fiziksel boyutlarında artma veya azalma şeklinde kendini gösterir.



Şekil 17-1. Artan metabolizma hızının doku kan akımına etkisi.



Şekil 17-2. İzole köpek bacağında arter kanındaki azalan oksijen doygunluğunun kan akımına etkisi.

Tablo 17-1 Bazal Koşullarda Farklı Doku ve Organlardaki Kan Akımı.

	Kalp Debisi Yüzdesi	ml/dk	ml/dk/100 g Doku Ağırlığı
Beyin	14	700	50
Kalp	4	200	70
Bronşlar	2	100	25
Böbrekler	22	1100	360
Karaciğer	27	1350	95
Portal	(21)	(1050)	
Arteryel	(6)	(300)	
Kas (inaktif)	15	750	4
Kemik	5	250	3
Deri (serin havada)	6	300	3
Tiroid bezi	1	50	160
Adrenal bezler	0,5	25	300
Diğer dokular	3,5	175	1,3
Toplam	100,0	5000	

LOKAL KAN AKIMININ AKUT KONTROLÜ

Doku Metabolizmasının Artışı Doku Kan Akımını Arttırır

Şekil 17-1, iskelet kası gibi bir yerel dokuda artan metabolizma hızının kan akımı üzerindeki akut etkisini göstermektedir. Görüldüğü gibi, metabolizmada normalin sekiz katı bir artış meydana gelirse kan akımı akut olarak dört kat artmaktadır.

Oksijene Ulaşılabilirlik Azaldığında Yerel Kan Akımı Artar. Dokunun beslenmesi için gerekli olan en önemli maddelerden biri oksijendir. (1) Yüksek irtifada, (2) pnömonide, (3) karbonmonoksit zehirlenmesinde (hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini engeller) veya (4) siyanür zehirlenmesinde (dokuların oksijen kullanmasını engeller) olduğu gibi, dokulardaki oksijen mevcudiyeti azaldığı zaman dokuya giden kan akımında belirgin bir artma meydana gelir. **Şekil 17-2**'de, arteryel oksijen satürasyonunun normalin yüzde 25'ine düşmesi halinde izole bacak preparatına giden kan akımının yaklaşık üç kat arttığı görülmektedir. Bu olay, kan akımının kanda azalan oksijen miktarını karşılamak için hemen hemen yeterli olabilecek oranda artarak otomatik olarak dokulara sabit bir oksijen sunumu sağladığını göstermektedir.

Siyanür zehirlenmesi halinde yerel kan akımı yedi katlık bir artış gösterebilmektedir. Bu olay, oksijen yetersizliğinin doku kan akımını artırmadaki önemli etkisini göstermektedir.

Doku metabolizma hızındaki veya oksijen sunumundaki değişikliklere bağlı olarak yerel kan akımında meydana gelen değişikliklerin mekanizmaları tam bilinmemektedir, fakat iki temel teori öne sürülmüştür. Bunlar (1) *vazodilatör teori*, (2) *oksijen talebi teorisidir.*

Akut Yerel Kan Akımının Düzenlenmesinde Vazodilatör Teori—Adenozinin Olası Özel Rolü. Bu teoriye göre, metabolizma hızı ne kadar fazla ise veya dokuda oksijenin veya diğer besin maddelerinin düzeyi ne kadar az ise doku hücrelerinde *vazodilatör maddelerin* oluşum hızı da o kadar fazla olacaktır. Daha sonra vazodilatör maddelerinin prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere difüze olarak dilatasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Öne sürülen vazodilatör maddelerden bazıları *adenozin, karbondioksit, adenozin fosfat bileşikleri, histamin, potasyum iyonları ve hidrojen iyonlarıdır.*

Vazodilatör maddeler doku oksijenasyonu azaldığında dokudan serbestlenirler. Örneğin, deneysel çalışmalar oksijen düzeyinin azaldığı hallerde dokulardan adenozin ve laktik asit (hidrojen iyonları içerir) açığa çıktığını ve doku hücreleri arasına serbestlendiğini göstermiştir. Bu

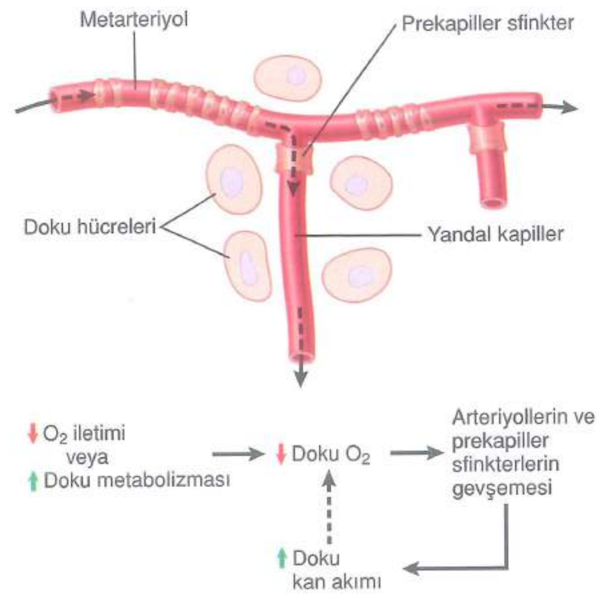
maddeler güçlü akut vazodilatasyona neden olur ve yerel kan akımının düzenlenmesinde kısmen veya tam olarak sorumludurlar. Karbondioksit, laktik asit ve potasyum iyonları gibi vazodilatör maddeler hücre metabolizması devam ederken kan akımının azaldığı durumlarda veya hücre metabolizmasının aniden arttığı durumlarda dokuda birikme eğilimindedir. Bu vazodilatör ürünlerin düzeylerinin artışı, arteriyollerde vazodilatasyona neden olup doku kan akımını artırır ve bu ürünlerin düzeylerini normal seviyelere indirir.

Çoğu fizyolog, *adenozinin* yerel kan akımının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir yerel vazodilatör olduğuna inanmaktadır. Örneğin, koroner kan akımı yetersiz olduğunda küçük miktarlarda adenozinin kalp kas hücrelerinden açığa çıktığına ve kalpte yerel vazodilatasyona neden olarak kan akımını normale doğru düzelttiğine inanılmaktadır. Ayrıca, kalp normal düzeyinden daha aktif hale geldiğinde ve metabolizması yükseldiğinde artan oksijen kullanımı nedeniyle (1) kalp kası oksijen konsantrasyonunda düşme meydana gelmektedir ve (2) peşinden adenozin tirifosfat (ATP) harcanması ve (3) buna bağlı adenozin oluşumunda artma görülmektedir. Oluşan adenozinin büyük kısmının kalp kasının dışına sızarak koroner vazodilatasyona ve aktif kalbin ihtiyacını karşılayacak olan kan akımı artışına neden olduğuna inanılmaktadır.

Bu alandaki araştırma kanıtları net olmamakla beraber, çoğu fizyolog aynı adenozin mekanizmasının iskelet kasında ve daha birçok dokuda da kan akımının kontrolünde önemli bir rol oynadığına inanmaktadır. Ancak, ölçülen kan akımı artışlarına neden olacak, adenozinin de dahil olduğu tek bir vazodilatör maddenin gerçekten yeterli miktarlarda dokularda sentezlendiğini kanıtlamak güç olmuştur. Kan akımının düzenlenmesinde dokudan serbestlenen çok sayıda farklı vazodilatörlerin birlikte katkısının olması daha olasıdır.

Kan Akımının Yerel Kontrolünde Oksijen Talebi Teorisi. Vazodilatör teori birçok fizyolog tarafından kabul edilmekle birlikte, birkaç nedenden dolayı bazı fizyologlar başka bir teori üzerinde de durmuşlardır. Bu teoriye *oksijen talebi teorisi* veya daha doğru olarak *besin maddeleri talebi teorisi* denilmektedir (çünkü oksijen dışında diğer besin maddeleri de yer alır). Oksijen (diğer besinler ile beraber) damar kasının kasılabilmesi için gereklidir. Bu nedenle, yeterli oksijenin bulunmadığı durumda kan damarlarının gevşeyeceğini ve doğal olarak dilate olacağını düşünmek mantıklıdır. Ayrıca artan metabolizma sonucu dokularda artan oksijen kullanımı teorik olarak yerel kan damarlarının düz kas liflerine oksijen sunumunu azaltacak, bunun sonucunda yerel vazodilatasyon meydana gelecektir.

Şekil 17-3'de oksijene ulaşabilirliğin mekanizmasının çalışma şekli gösterilmiştir. Şekildeki bir doku birimi,



Şekil 17-3. Kapiller kan akımının kontrolü için dokudan geçen metarteriyol ve *yandal kapiller ile onun prekapiller sfinkterini* gösteren ve kan akımının akut yerel geribildirim ile kontrolünü açıklayan doku birim alanı.

metarteriyol, tek bir kapiller damar ve çevre dokudan oluşmaktadır. Kapillerin başlangıç noktasında bir *prekapiller sfinkter* ve metarteriyolün etrafında da diğer düz kas lifleri bulunmaktadır. Böyle bir dokunun (örneğin, yarasa kanadında) ışık mikroskobu altında incelenmesi sırasında normalde prekapiller sfinkterlerin tam olarak kapalı veya tamamen açık oldukları görülür. Herhangi bir anda açık bulunan prekapiller sfinkterlerin sayısı kabaca dokunun beslenme ihtiyacı ile orantılıdır. Prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller döngüsel olarak dakikada birkaç kez açılıp kapanmakta, açık oldukları süre dokuların oksijene olan metabolik ihtiyacına göre değişiklik göstermektedir. Bu döngüsel açılıp kapanma olayına *vazomosyon* adı verilir.

Düz kas kasılı olarak kalabilmek için oksijene ihtiyaç duyduğundan, oksijen konsantrasyonu arttıkça sfinkterlerin kasılma gücü artacaktır. Bu nedenle, dokudaki oksijen miktarı belirli bir düzeyi aştığında prekapiller ve metarteriyol sfinkterleri muhtemelen kapanacak ve doku fazla oksijeni kullanıncaya kadar da kapalı kalacaktır. Oksijen konsantrasyonu yeterince düştüğünde ise, sfinkterler tekrar açılacak ve bu döngü devam edecektir.

Sonuç olarak, eldeki veriler dokuların metabolik ihtiyaçlarına göre akut yerel kan akımının düzenlenmesi olayını ya *vazodilatör madde teorisi* veya *oksijen talebi teorisi* ile açıklayabilmektedir. Gerçek olan muhtemelen her iki mekanizma birlikte çalışmaktadır.

Yerel Kan Akımının Kontrolünde Oksijenin Yanısıra Diğer Besinlerin Olası Rolü. Özel durumlarda, perfüze olan doku kanındaki glikoz miktarının düşük olmasının dokuda yerel vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir.

Ayrıca, aynı etki amino asitler veya yağ asitleri gibi diğer besin maddelerinin eksikliğinde de ortaya çıkabilir. Ancak bu konu üzerinde henüz yeterince çalışılmamıştır. Vazodilatasyon vitamin eksikliği ile görülen bir hastalık olan *beriberide* de görülmektedir. Bu hastalarda *tiyamin, niyasin* ve *ribofiavin* gibi B vitaminlerinde eksiklik söz konusudur. Bu hastalıkta periferik damarlardaki kan akımı neredeyse tüm vücutta genellikle iki-üç kat artmıştır. Bu vitaminler ATP sentezinde kullanılan oksidatif fosforilasyon mekanizmalarının işleyişinde gerekli olduğu için eksikliklerinde düz kasın kasılma yeteneğinde azalma ve buna bağlı yerel vazodilatasyon görülebilir.

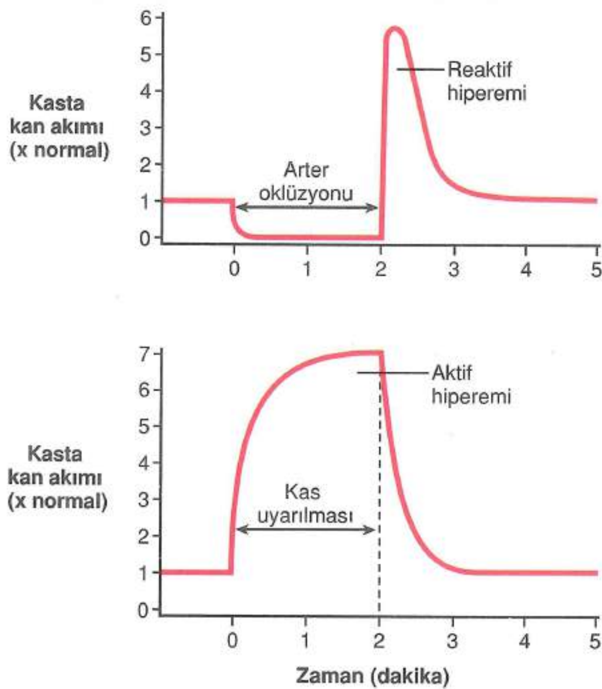
Yerel Kan Akımının Akut "Metabolik" Kontrolüne Özel Örnekler

Yerel kan akımının kontrolü ile ilgili şimdiye kadar anlatılan mekanizmalar "metabolik mekanizmalar" olarak adlandırılabilir, çünkü hepsi dokuların metabolik gereksinmelerine cevap vermektedir. Yerel kan akımının metabolik kontrolünde iki özel durum daha vardır. Bunlar, *reaktif hiperemi* ve *aktif hiperemidir* (**Şekil 17-4**).

"Reaktif Hiperemi" Dokunun Kan Akımı Kısa Bir Süre Engellendikten Sonra Gözlenir. Bir dokunun kan akımı birkaç saniye, dakika veya bir saate kadar kesildikten sonra tekrar kanlanması sağlanırsa dokuya giden kan akımı aniden normale göre dört-yedi kat artar; eğer kansız bırakılan süre birkaç saniye ise kan akımında meydana gelen artış da birkaç saniye süreyle olur. Ancak kan akımı bir saat veya daha fazla süreyle engellenirse bunu takip eden tekrar kanlanma döneminde kan akımında görülen artış da bir saat veya daha fazla sürebilir. Bu olaya *reaktif hiperemi* adı verilmektedir.

Reaktif hiperemi yerel kan akımının "metabolik" kontrolünün bir başka boyutu olarak karşımıza çıkar. Bunun nedeni kan akımı engellendiğinde vazodilatasyona neden olan bütün faktörlerin harekete geçmesidir. Kısa süreli vasküler tıkanmayı takip eden reaktif hiperemi döneminde kan akımında görülen artış tıkanma sırasında meydana gelen oksijen azlığını geri ödemeye yetecek kadardır. Bu mekanizma dokuya giden oksijen ve diğer besin maddeleri ile yerel kan akımının düzenlenmesi arasındaki ilişkiyi net bir şekilde göstermektedir.

"Aktif Hiperemi" Dokunun Metabolik Hızı Arttığında Gözlenir. Egzersiz halindeki bir kas, hipersekresyon dönemindeki bir gastrointestinal bez veya ani mental aktivite gösteren beyin örneklerinde olduğu gibi eğer bir doku ileri derecede aktif hale gelirse bu dokuya giden kan miktarı da artar (**Şekil 17-4**). Yerel metabolizma hızındaki artış, hücrelerin doku sıvılarındaki besin maddelerini harcayarak büyük miktarlarda vazodilatatör maddelerin serbestlenmesine yol açacaktır. Sonuç olarak, yerel kan damarlarında gevşeme ve kan akımında artma olacaktır. Bu şekilde, aktif doku yeni işlev düzeyini devam ettirebilmek için gerekli besin maddelerini daha fazla alır. Daha önce belirtildiği gibi, yoğun egzersiz sırasında iskelet kasında meydana gelen aktif hiperemi, yerel kan akımını 20 kat artırabilir.



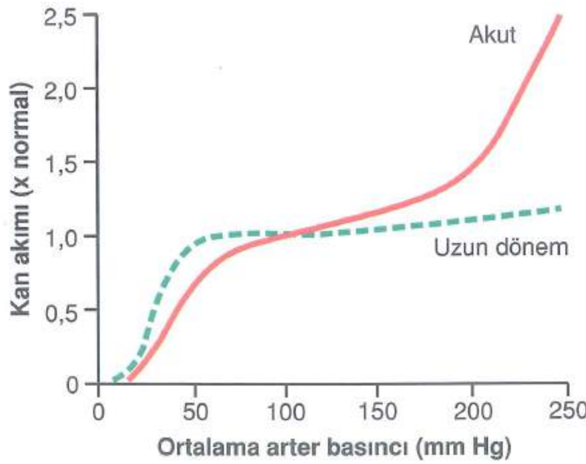
Şekil 17-4. Dokuya kan akımını sağlayan arterin oklüzyonu sonrası *reaktif hiperemi* ve dokuda metabolik aktivite artışı sonrası *aktif hiperemi*.

Arter Basıncındaki Değişiklikler Sırasında Kan Akımının Otoregülasyonu —"Metabolik" ve "Miyojenik" Mekanizmalar

Arter basıncında meydana gelen ani bir artış vücudun herhangi bir dokusuna giden kan akımını artırır. Bir dakikadan daha kısa sürede, birçok dokudaki kan akımı normal düzeyine geri döner. Kan akımının normale dönüşüne kan akımının *otoregülasyonu* adı verilir. Otoregülasyon oluştuktan sonra birçok dokudaki kan akımı **Şekil 17-5**'te kırmızı "akut" eğrisindeki arter basıncı değerleriyle uygunluk gösterecektir. Arter basıncının yaklaşık 70 mm Hg ile 175 mm Hg değerleri arasında arter basıncı yüzde 150 artsa bile, kan akımının sadece yüzde 20-30'luk bir artış göstermesi dikkat çekicidir.

Yaklaşık yüz yıldır, otoregülasyonu açıklayan iki mekanizma ileri sürülmüştür. (1) Metabolik teori ve (2) miyojenik teori.

Metabolik teori kan akımı kontrolü ile ilgili şimdiye kadar anlatılanlar düşünüldüğünde kolaylıkla anlaşılacaktır. Arter basıncı çok arttığında fazla miktardaki akım dokulara fazla miktarda oksijen ve besin maddelerinin gitmesine neden olacak ve dokulardan serbestlenen vazodilatörleri "uzaklaştıracak"tır. Bu besinlerin (özellikle



Şekil 17-5. Farklı kan basıncı düzeylerinin bir kastan geçen kan akımı üzerindeki etkisi. Kalın kırmızı eğri, arter basıncının birkaç dakika süreyle artırılması halindeki etkiyi göstermektedir. Kesikli yeşil eğri, arter basıncının yavaş bir şekilde haftalar boyunca artırılması durumundaki etkiyi göstermektedir.

oksijen) varlığı ve dokudaki vazodilatörlerin azalması kan damarlarının kasılmasını sağlayarak artmış basınca rağmen akımı normal düzeylerine geri döndürecektir

Miyojenik teori ise, otoregülasyonun doku metabolizması ile ilgisi olmayan başka bir bileşenini oluşturur. Bu teori küçük kan damarlarının ani gerilmesi halinde damar duvarındaki düz kasın kasılması ilkesine dayanmaktadır. Bu nedenle artan kan basıncının damarı germesi durumunda damar kasılması ile kan akımının normale yakın düzeylere geri döndüğü düşünülmektedir. Bunun aksine, düşük basınç düzeylerinde damar duvarındaki gerilme de az olur ve düz kasın gevşemesine bağlı damar direnci azalır ve akım normale döner.

Miyojenik yanıt damar düz kasının doğal bir özelliğidir ve nöral veya hormonal mekanizmalardan bağımsız olarak gerçekleşir. En belirgin olarak arteriyollerde görülmekle beraber arterler, venüller, venler ve hatta lenfatik damarlarda bile görülebilir. Miyojenik kasılma gerilmeye bağlı damarda depolarizasyon ile başlatılır ve ardından hücredışı sıvıdan hücre içine hızlı kalsiyum girişine bağlı olarak kasılmaya neden olur. Damar basıncında meydana gelen değişiklikler diğer iyon kanallarının açılmasına veya kapanmasına yol açarak damar' kasılmasına sebep olabilir. Damar basıncında meydana gelen değişikliklerin iyon kanallarında açılma veya kapanmaya neden olduğu mekanizmalar bilinmemekle beraber, bu olayda basıncın hücredışı proteinler üzerinde etkili olarak hücre iskeleti yapılarında veya iyon kanallarında değişikliğe yol açması olasıdır.

Miyojenik mekanizma kan basıncı arttığı zaman kan damarlarının aşırı gerilmesini önlemede önemli rol oynayabilir. Ancak miyojenik mekanizmanın kan akımının düzenlenmesindeki rolü net değildir, bunun nedeni basınca hassas olan bu mekanizmanın doku kan akımındaki değişiklikleri doğrudan algılayamamasıdır. Gerçekten de, ağır egzersiz sırasında olduğu gibi dokunun metabolik ihtiyaçları arttığı zaman metabolik faktörlerin miyojenik mekanizmalardan üstün olduğu bilinmektedir.

Bazı Özgül Dokularda Kan Akımının Akut Kontrolü için Özel Mekanizmalar

Şimdiye kadar tartışılan, yerel kan akımının kontrolünde önemli olan genel mekanizmalar vücuttaki tüm dokularda geçerli olmakla beraber, bazı özel alanlarda tamamen farklı mekanizmalar işlev görmektedir. Bu konular metin içinde ilgili organlar söz konusu olduğu zaman tartışılacaktır, fakat iki önemli mekanizmaya değinmek yerinde olacaktır.

1. *Böbreklerde* kan akımının kontrolü *tübüloglomerüler geribildirim* adı verilen bir mekanizma ile olmaktadır. Buna göre, distal tübülün başlangıç kısımlarındaki sıvının bileşimi, *makula densa* adı verilen distal tübülün bir epitel yapısı tarafından saptanmaktadır. Makula densa, nefronda *jukstaglomerüler aygıt* hizasında distal tübülün aferent ve eferent arteriyollere komşu olduğu bölgede yerleşmiştir. Fazla miktarda sıvı kandan tübül sistemi içine glomerülden geçerek filtre olduğunda makula densada oluşan geribildirim sinyalleri aferent arteriyollerde kasılmaya neden olur. Bu şekilde böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyonu oranı normal düzeyine doğru geri döner. Bu mekanizmanın detayları Bölüm 27'de tartışılmıştır.
2. *Beyinde* kan akımının doku oksijenasyonuna göre ayarlanmasının yanı sıra karbondioksit ve hidrojen iyonu konsantrasyonları da önemli bir rol oynamaktadır. Bunların herhangi birinde veya her ikisinde meydana gelen artış serebral damarları genişleterek biriken karbondioksit ve hidrojen iyonlarının ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar. Bu, *beynin uyarılabilme düzeyinin karbondioksit ve hidrojen iyonu konsantrasyonlarının hassas kontrolüne bağlı olması nedeniyle önemlidir.* Serebral kan akımının özel kontrol mekanizmaları Bölüm 62'de tartışılmıştır.
3. *Deride* kan akımının kontrolü vücut sıcaklığının düzenlenmesi ile yakın ilişkilidir. Kutanöz ve subkutanöz akım, merkezden vücut yüzeyine olan ısı akımını ölçerek vücuttan çevreye doğru ısı kaybını düzenler. Deri kan akımı Bölüm 74'de tartışıldığı gibi santral sinir sisteminin sempatik sinirleri ile kontrol edilir. Serin havada deride kan akımı 100 g doku başına sadece 3 ml/dk iken, gerekli durumlarda büyük değişiklikler gerçekleşebilir. Vücut sıcaklığı arttığında, deri kan akımı pek çok kat artabilir ve tüm vücuttaki kan akımı *7-8 L/dk'a.* ulaşabilir. Vücut sıcaklığı düştüğünde, deri kan akımı azalır ve çok düşük sıcaklıklarda sıfırın biraz

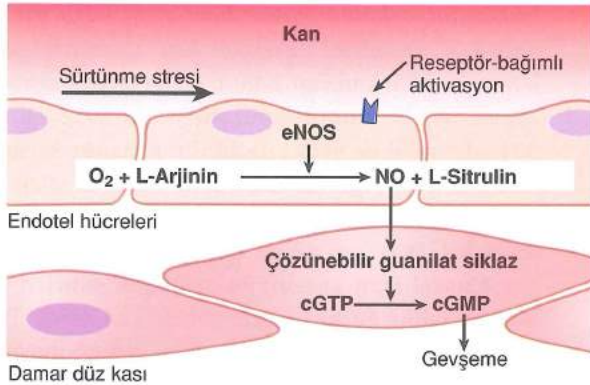
üzerindedir. Ciddi damar daralması durumunda bile derinin kan akımı genellikle derinin bazal metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yeterlidir.

DOKU KAN AKIMININ ENDOTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ VE KASICI FAKTÖRLERLE KONTROLÜ

Kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri, serbestlendiklerinde arter duvarında kasılmanın veya gevşemenin derecesini etkileyen çeşitli maddeler sentezlerler. Endotel kaynaklı kasıcı ve gevşetici faktörlerin çoğunun fizyolojik rolü yeni anlaşılmaya başlanmıştır ve çoğunun klinik uygulamaları henüz yoktur.

Nitrik Oksit—Sağlıklı Endotel Hücrelerinden Serbestlenen Bir Vazodilatör. Endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin en önemlisi olan *nitrik oksit (NO)*, çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılara yanıt olarak *endotel hücrelerinden* serbestlenen lipofilik bir gazdır. Endotel - *kaynaklı nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi* arjinin ve oksijenden, inorganik nitratın indirgenmesi ile NO sentezler. Endotel hücrelerinin dışına difüze olduktan sonra, NO kanda sadece 6 saniyelik yarı ömre sahiptir ve asıl olarak serbestlendiği dokuda etki göstermektedir. NO vasküler düz kas hücrelerinde *çözünebilir guanilat siklazı* aktifleştirerek (**Şekil 17-6**) siklik guanozin trifosfatın (cGTP) siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürülmesini sağlamakta ve kan damarlarının gevşemesinde etkileri olan *cGMP-bağımlı protein kinazı (PKG)* aktifleştirmektedir.

Kan arterlerde ve arteriyollerde akarken kanın damar duvarına visköz sürtünmesi ile endotel hücrelerinde *sürtünme stresi* adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres endotel hücrelerine akım yönünde bası uygulayarak NO serbestlenmesini önemli miktarda artırır. NO arter duvarını gevşeterek dilatasyona neden olur. Doku kan akımını kontrol eden yerel metabolik mekanizmalar her dokuda başlıca çok küçük arterler ve arteriyolleri gevşetmektedir. Mikrovasküler kan akımı arttığı zaman, artmış kan akımı ve sürtünme stresine bağlı olarak büyük



Şekil 17-6. Endotel hücrelerindeki Nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi, arjinin ve oksijenden nitrik oksit (NO) sentez eder. NO damar düz kasındaki çözünebilir guanilat siklazları aktive ederek, siklik guanozin trifosfatın *(cGTP)* siklik guenozin monofosfata *(cGMP)* dönüşmesine neden olur ve bu da sonuçta kan damarlarının gevşemesine yol açar.

damarlardan NO serbestlenmesi uyarılır. Mikrovasküler kan akımının, aşağı doğru her artışında serbestlenen NO yukarıdaki daha büyük damarların çapını artırır. Böyle bir etkinin olmadığı düşünülürse, yerel kan akımının kontrol mekanizmalarının etkinliğinin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görülecektir. Çünkü kan akımına karşı oluşan direncin büyük bir bölümü akımın yukarısındaki küçük arterler tarafından meydana getirilmektedir.

Endotel hücrelerinde NO sentezi ve serbestlenmesi *anjiyotensin II* gibi bazı vazokonstriktörler ile de uyarılmaktadır. Anjiyotensin II endotel hücrelerindeki özel reseptörlerine bağlanır. NO'nun artan serbestlenmesi aşırı vazokonstriksiyona karşı koruyucudur.

Kronik hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı olarak endotel hücrelerinin hasarlanmasında NO sentezinde bozulma aşırı vazokonstriksiyona ve hipertansiyonun ve endotel hasarının daha da kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Tedavi edilmediği takdirde damar hasarına ve kalp, böbrek ve beyin gibi hassas dokularda hasara neden olabilir.

NO'nun keşfinden önce, klinisyenler *anjina pektoris* (kalp kasının iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan ciddi göğüs ağrısı) hastalarında tedavide nitrogliserin, amilnitratlar ve diğer nitrat bileşiklerini kullanmışlardır. Bu ilaçlar kimyasal olarak parçalandığında, NO serbestlerler ve koroner damarlar dahil olmak üzere tüm vücut kan damarlarında dilatasyona neden olurlar.

Nitrik oksitin diğer önemli kullanım alanı cGMP'yi indirgeyen bir enzim olan *cGMP'ye özgü fosfodiesteraz-5 (PDE-5) i* inhibe eden ilaçların (örneğin, sildenafil) geliştirilmesi ve klinik kullanımıdır. PDE-5 inhibitörleri cGMP'nin indirgenmesini engelleyerek NO'nun vazodilatör etkisini uzatmaktadırlar. PDE-5 inhibitörlerinin birincil klinik kullanım alanı erektil işlev bozukluğunun tedavisidir. Penis ereksiyonu pelvik sinirlerin penise gönderdiği parasempatik sinir uyarılarıyla gerçekleşmektedir. Burada nörotransmiter olarak asetilkolin ve NO serbestlenmektedir. PDE-5 inhibitörleri NO'nun indirgenmesini inhibe ederek penisteki kan damarlarının gevşemesini artırmakta ve Bölüm 81'de açıklanacağı gibi ereksiyona yardımcı olmaktadır.

Endotelin—Hasarlı Endotelden Serbestlenen Güçlü Vazokonstriktör. Endotel hücreleri ayrıca vazokonstriktör maddeler serbestlerler. Bunların en önemlisi 27 amino asitli büyük bir peptit olan ve kuvvetli vazokonstriksiyon oluşturmak için nanogram düzeyleri yeterli olan *endotelin*'dir. Bu madde hemen hemen tüm kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunmakta ve damar hasarlandığında miktarı oldukça artmaktadır. Endotelin serbestlenmesinin doğal uyaranı dokularda meydana gelen ezilme veya hasar yapıcı bir kimyasal maddenin damara enjeksiyonu ile oluşan endotel hücresi hasarıdır. Kan damarında meydana gelen ciddi bir hasarı takiben yerel olarak, serbestlenen endotelin vazokonstriksiyona

neden olarak çapı, 5 milimetreye kadar olan arterlerde yırtılma veya ezilme sonucu meydana gelebilen aşırı kanamayı engeller.

Hipertansiyona bağlı olarak damar endotelinin hasarlandığı durumlarda, artan endotelin serbestlenmesinin vazokonstriksiyona katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Endotelin reseptörlerini bloke eden ilaçlar *pulmoner hipertansiyon* tedavisinde kullanılmıştır; ancak genellikle sistemik arter hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılmamıştır.

KAN AKIMININ UZUN SÜRELİ KONTROLÜ

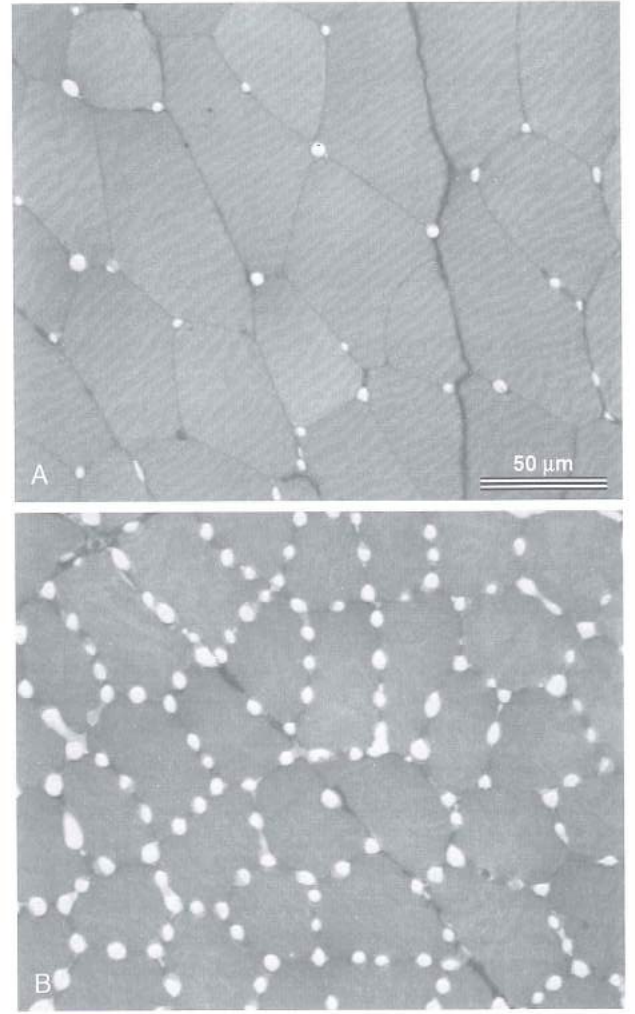
Buraya kadar tartışılan yerel kan akımı kontrol mekanizmalarının çoğu yerel doku koşulları değiştikten birkaç saniye veya dakika içinde etkili olmaktadır. Ancak akut mekanizmaların tam anlamıyla etkili olması halinde bile, kan akımı kontrolü açısından dokunun gerçek gereksinmelerini karşılama yolunda dörtte üçlük bir mesafe alınmış olmaktadır. Örneğin, arter basıncı aniden 100 mm Hg değerinden 150 mm Hg değerine yükseldiğinde kan akımı da aniden yüzde 100 oranında artar. Bunu izleyen 30 saniye ile 2 dakika içinde kan akımı düşerek orijinal kontrol değerinin ancak yüzde 10-15 fazlası olacak düzeye iner. Bu olay akut tip yerel düzenlenmenin hızını göstermektedir. Aynı zamanda kan akımındaki yüzde 10-15'lik fazlalık nedeniyle düzenlenmenin tam olamadığını da göstermektedir.

Akut düzenlemeye ilave olarak, saatler, günler ve haftalar içerisinde uzun süreli yerel kan akımı kontrol mekanizmaları gelişmektedir. Uzun süreli kontrol, akut mekanizmalara göre tama çok daha yakın bir düzenleme sağlar. Örneğin, yukarıdaki örnekteki arter basıncı değeri sürekli bir şekilde 150 mm Hg değerinde kalırsa birkaç hafta içinde dokulara giden kan akımının tamamen normal düzeyine doğru geri döndüğü görülecektir. **Şekil 17-5**'deki kesikli yeşil eğri yerel kan akımı kontrolünde uzun süreli düzenlemenin yüksek düzeyde etkin olduğunu göstermektedir. Buradan, uzun süreli düzenlemenin ortaya çıkması için zaman olduğunda, arter basıncının 50 ile 250 mm Hg değerleri arasında uzun süreli değişmesinin, yerel kan akımı üzerinde çok az etkili olduğu anlaşılmaktadır.

Kan akımının uzun süreli düzenlenmesi özellikle bir dokunun metabolik ihtiyaçları değiştiği zaman önem kazanır. Yani, bir dokunun aktivitesi kronik olarak arttığında ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddesi miktarı da artar. Bu durumda eğer dolaşım sisteminde bir patoloji yoksa ya da yanıt veremeyecek kadar yaşlı değilse arteriyol ve kapiller damarları genellikle birkaç hafta içinde dokunun gereksinimini karşılayacak şekilde artar.

Doku Damarlanmasındaki Değişiklikler ile Kan Akımının Düzenlenmesi

Uzun süreli kan akımı düzenlenmesinin mekanizması temel olarak doku damarlanmasının miktarını değiştirmektir. Örneğin, eğer doku metabolizması uzun süreli artarsa, damarlanma artar ve bu olay *anjiyojenez* olarak adlandırılır. Doku metabolizması azalırsa damarlanma azalır. **Şekil 17-7**'de, sıçanda 30 gün boyunca her gün kısa süreli elektriksel uyarı ile kasılması sağlanan anteriyor tibialis kasının kapiller sayısındaki artış hayvanın diğer bacağındaki uyarılmamış kasla karşılaştırılarak gösterilmektedir.



Şekil 17-7. Sıçanda 30 gün boyunca hergün (A) kısa süreli elektriksel uyarı ile kasılması sağlanan anteriyor tibialis kasının kapiller sayısındaki artışın (beyaz noktalar) (B) hayvanın diğer bacağındaki uyarılmamış kasla karşılaştırılması. Otuz gün aralıklı elektriksel uyarılma, hızlı kasılan glikolitik anteriyor tibialis kasını, kapiller sayısı artmış ve lif çapı azalmış, yavaş kasılan oksidatif bir kasa dönüştürür (*Fotoğraf: Dr. Thomas Adair'in izniyle*).

Sonuç olarak, dokunun ihtiyaçlarına göre, damarlanmasında fiziksel yapılanma meydana gelir. Bu yeniden yapılanma çok genç olan hayvanlarda hızla görülür (günler içinde). Nedbe dokusu ve kanserli dokularda olduğu gibi yeni büyüyen dokuda da bu olay hızlıdır, fakat yerleşik dokularda çok daha yavaştır. Uzun süreli düzenlenmenin yerleşmesi için gerekli olan zaman yenidoğanda birkaç gün iken, yaşlı bir insanda aylar hatta yıllar sürebilir. Ayrıca sonuçta gelişen cevap genç dokularda yaşlı olanlara göre çok daha fazladır. Bu nedenle,

yeni doğandaki damarlanma dokunun kan akımı için olan ihtiyaçlarını tamamen karşılayabilirken, yaşlı dokularda damarlanma sıklıkla doku kan akımı ihtiyacının altında kalır.

Uzun Süreli Düzenlemede Oksijenin Rolü. Oksijen sadece kan akımının akut kontrolünde değil uzun süreli kontrolünde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkinin bir türü, atmosfer oksijeninin az olduğu yüksek irtifada yaşayan hayvanların dokularında görülen artmış damarlanma şeklinde ortaya çıkar. Tedavi amacıyla oksijen çadırına konan prematür bebeklerde fazla oksijen gözün retina tabakasında yeni damar oluşumunun büyük ölçüde durmasına, hatta mevcut bazı küçük damarların dejenerasyonuna neden olmuştur. Bebekler oksijen çadırından çıkarıldıklarında gelişen oksijen azlığını kompanse etmek için yeni damar oluşumunda anormal bir artış olur. Damarlanmada meydana gelen anormal artış ile retina damarları retinadan dışarıya büyüyerek gözün vitröz hümör kısmına da ulaşıp körlüğe kadar gidebilecek işlev kaybına neden olabilmektedir. Bu durum *retrolental fibroplazi* olarak adlandırılır.

Yeni Damarların Oluşumunda Vasküler Endotel Büyüme Faktörünün Önemi. Yeni kan damarlarının büyümesini arttıran ve neredeyse hepsi küçük peptit yapısında olan bir düzine veya daha fazla anjiyojenik faktör bilinmektedir. Bunlar arasında en iyi tanımlanan dört tanesi olan *vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)* ve *anjiyojenin,* kanlanması yetersiz olan dokulardan izole edilmişlerdir. Olasılıkla, vasküler büyüme faktörlerinin ("anjiyojenik faktörler" de denir) oluşumuna yol açan doku oksijeninin ya da diğer besin maddelerinin veya her ikisinin yetersiz olmasıdır.

Anjiyojenik faktörlerin hepsi yeni damar oluşumuna aynı mekanizma ile neden olmaktadır. Yeni oluşan damarlar diğer küçük damarlardan filizlenmektedir. İlk basamak, filizlenme noktasında endotel hücre bazal zarının erimesidir. Bu olayı, yeni endotel hücrelerinin hızla çoğalıp damar duvarından bir kordon şeklinde yayılarak anjiyojenik faktörün kaynağına doğru hızla ilerlemesi takip eder. Her bir kordondaki endotel hücreleri bölünmeye devam eder ve tüp şeklini almaya başlar. Sonrasında, meydana gelen tüp diğer tüp (başka bir arteriyolden veya venülden filizlenen) ile birleşir ve meydana gelen yeni kapiller halkadan kan akmaya başlar. Eğer akım yeterince fazlaysa düz kas hücreleri damar duvarını istila etmeye başlar ve meydana gelen yeni damarlardan bazıları yeni arteriyoller veya venüller ya da hatta daha büyük damarlar haline gelmeye başlar. Dolayısıyla, anjiyojenez yerel dokudaki metabolik faktörler sayesinde yeni damarların oluşum mekanizmasını açıklamaktadır.

Steroid hormonlar gibi diğer bazı maddeler, küçük kan damarları üzerine tamamen zıt etki yaparak hatta bazen damar hücrelerinin ayrışmasına ve damarların ortadan kalkmasına neden olurlar. Böylece gereksinim olmadığında kan damarlarının ortadan kalkması sağlanabilir. Ayrıca dokularda üretilen peptitler yeni kan damarlarının büyümesini engelleyebilir. Örneğin plazminojen proteininin bir parçası olan *anjiyostatin* anjiyojenezin doğal bir inhibitörüdür. Kollajen tip XVII'nin yıkımı sırasında oluşan *endostatin* bir diğer antianjiyojenik peptittir. Antianjiyojenik maddelerin fizyolojik işlevlerinin halen bilinmemesine rağmen, bu maddelerin kanseröz tümörlerin kan damarlarının büyümesini engellemek amacıyla kullanılma potansiyellerinin bulunması açısından çok ilgi çekmektedir. Böylece hızla büyüyen tümörlerin besin ihtiyacını sağlamak için gerekli artmış kan akımı engellenmiş olacaktır.

Damarlanma Ortalama Kan Akımı İhtiyacına Göre Değil, Maksimum İhtiyaca Göre Belirlenir. Uzun süreli damarlanmadaki önemli bir özellik, damarlanmanın ortalama kan akımı gereksinimi ile değil, daha çok *maksimum* kan akımı düzeyiyle belirlenmesidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında kan akımı gereksinimi dinlenim durumunun 6-8 katı kadar artar. Akımdaki bu büyük artış, her gün birkaç dakikadan fazla gerekli olmayabilir. Ancak bu kısa süreli gereksinim, kaslara gereken kan artışını sağlayacak damarları oluşturmaya yetecek anjiojenik faktörlerin yapımı için yeterlidir. Bu kapasite gelişmemiş olsaydı, kişinin ağır egzersiz yaptığı her durumda kaslar gerekli besin ve özellikle oksijen desteğini alamadığı için kasılma gücü azalacaktı.

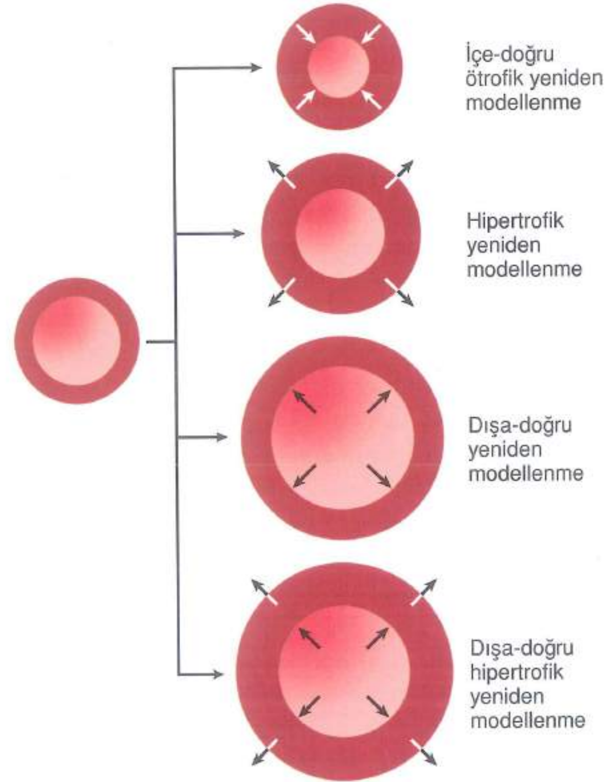
Ancak fazladan damar yapısı geliştikten sonra, bu ilave damarlar normalde kapalı durumda kalır, oksijen yokluğu, sinirsel vazodilatör uyarılar ya da fazladan akımı sağlayacak diğer yerel uyarılar olmadıkça açılmazlar.

Kollateral Dolaşımın Gelişimi ile Kan Akımının Düzenlenmesi. Vücudun pek çok dokusunda, bir arter veya ven tıkandığında, tıkalı olan yerin çevresinde yeni damar kanalları oluşmaya başlar ve etkilenen dokuya kısmen de olsa kanın tekrar gitmesini sağlar. Bu olaydaki ilk basamak tıkalı yerin altında ve üstünde kalan alanlar arasında bağlantıyı sağlayan çevre vasküler yatakta genişleme meydana gelmesidir. Bu dilatasyon ilk 1-2 dakika içerisinde görülür ve ilgili küçük damarların düz kaslarının metabolik nedenlerle gevşemesinden kaynaklanır. Kollateral damarların başlangıçta görülen bu genişlemesini takiben kan akımı, dokunun ihtiyaçları için gerekli olan akımın genellikle dörtte birinden daha azdır. Daha sonraki ilk saaatlerde damarlarda daha fazla açılma meydana gelir ve 1 gün içinde doku ihtiyaçlarının yarısı, bunu takip eden birkaç gün içinde de tamamı karşılanabilir.

Kollateral damar büyümesi olaydan aylar sonra devam eder ve çoğu zaman tek ve büyük bir damar oluşturmak yerine birçok küçük kollateral damar oluşumu şeklinde kendini gösterir. Dinlenme halinde kan akımı yaklaşık normal düzeyine döner, fakat doku aktivitesi çok arttığında yeni oluşan kanallar nadiren maksimum kan akımını sağlayacak kadar büyürler. Sonuç olarak,

kollateral damarların gelişimi, akut ve uzun süreli yerel kan akımı kontrol mekanizmalarının genel ilkelerini izler. Akut kontrol hızlı bir metabolik dilatasyona neden olurken, olay kronik olarak haftalar ve aylar içerisinde yeni damarların büyümesi ve genişlemesi ile devam eder.

Kollateral kan damarlarının oluşumuna en önemli örnek koroner damarlardan birinin trombüs sonucu tıkanmasından sonra görülmektedir. Altmış yaşına gelen hemen hemen bütün insanların koroner damarlarının küçük dallarından en az biri kısmen veya tamamen tıkanmıştır. Fakat, birçok insan bu olayın farkında değildir; çünkü kollateral damarlar hızla gelişerek miyokard hasarı oluşmasını engellemektedir. Hızlı ve şiddetli gelişen koroner yetmezlik nedeniyle, kollateral damarlar kan akımını sürdürmeye yetecek kadar hızla gelişemezlerse, ciddi kalp krizi gelişir.



Şekil 17-8. Kan basıncı ve kan akımındaki kronik artışa yanıt olarak damarda yeniden modellenme. Artan kan basıncına yanıt olarak daralan küçük arterler ve arteriyollerde lümen çapının azalmış ve damar duvarının kalınlaşmış olduğu fakat damar duvarının toplam enine kesit alanının pek değişmediği *içe-doğru* yeniden modellenme. Kan damarları kan akımındaki kronik artışa maruz kaldığında, artan lümen çapı, duvar kalınlığında ufak değişiklikler ve damar duvarı toplam enine kesit alanının artışının gözlendiği *dışa-doğru yeniden modellenme*. Kan damarı kan basıncında ve akımında uzun dönemli bir artışa maruz kaldığında, lümen çapı, duvar kalınlığı ve damar duvarı toplam enine kesit alanının arttığı *dışa-doğru hipertrofik yeniden modellenme*. Kan basıncı ve akımındaki kronik azalmalar daha önce bahsedildiği gibi tam tersi etkilere sahiptir.

Kan Akımı veya Kan Basıncındaki Kronik Değişikliklere Yanıt Olarak Damarda Yeniden Modellenme

Kan basıncı veya kan akımındaki uzun dönem değişikliklere adaptif yanıt olarak damarda gözlenen büyüme ve yeniden modellenme, doku gelişiminin ve büyümesinin kritik birleşenleridir. Örneğin, birkaç aylık kronik egzersiz antrenmanı sonrası artmış olan kan akımı ihtiyacını karşılamak için antrene kasın damarlanması artar. Kan basıncı ve kan akımındaki uzun dönem değişikliklere cevap olarak kapiller yoğunlukta artışa ek olarak büyük kan damarlarında yapısal değişiklikler de olabilir. Örneğin, kan basıncı kronik olarak normal değerinin üzerinde seyrederse yüksek kan basıncı altında artmış mekanik duvar stresine uyum sağlayarak büyük ve küçük arterler ve arteriyoller yeniden modellenirler. Çoğu dokuda küçük arterler ve arteriyoller artmış arter basıncına hızlıca (saniyeler içinde) vazokonstriksiyonla cevap verirler. Bu durum daha önce tartışıldığı gibi doku kan akımının otokontrolüne yardımcı olur. Vazokonstriksiyon lümen çapını azaltarak Laplace eşitliğine göre kan damarının yarıçapı (r) ve kan basıncının (P) bir ürünü olan damar duvarı gerimini (T) normale döndürmeye çalışır: $T = r \times P$

Artmış kan basıncına yanıt olarak kasılan küçük kan damarlarındaki damar düz kas hücreleri ve endotel hücreleri kendilerini daha küçük lümen çapının çevresinde düzene sokarlar (birkaç gün veya haftalar içinde). Bu süreçte toplam damar duvarının enine kesit alanında değişiklik olmaz ve içe-doğru ötrofik *yeniden modellenme* olarak adlandırılır (**Şekil 17-8**). Artan basınca cevap olarak daralmayan daha büyük damarlarda, artmış gerime maruz kalan damar duvarı *hipertrofik yeniden modellenme* cevabını uyarır ve damar duvarının enine kesit alanında artış olur. Hipertrofik cevap damar düz kası hücrelerinin boyutlarını artırır ve artmış kan basıncına karşı durmak için damar duvarının kuvvetini artıran kollajen ve fibronektin gibi hücre dışı matriks proteinlerinin oluşumunu uyarır. Ancak, bu hipertrofik cevap kronik hipertansiyonun belirteci olan büyük kan damarlarının sertleşmesine neden olur.

Damarın yeniden modellenmesine bir başka örnek koroner arter baypas greft prosedürü sırasında implante edilen büyük bir vende (genellikle safenöz ven) görülen değişikliktir. Normalde venler arterlerden daha düşük basınca maruz kalırlar ve daha ince duvara sahiptirler. Fakat bir ven aorta bağlanıp koroner arterle birleştirildiğinde lümen içindeki basınçta ve duvar geriminde artışlara maruz kalır. Artmış duvar gerimi damar düz kas hücrelerinde hipertrofiyi başlatır ve ven duvarını kalınlaştıran ve kuvvetlendiren ekstraselüler matriks oluşumunu artırır. Sonuç olarak, ven, arter sistemine implantasyonundan birkaç ay sonra tipik olarak artere benzer bir duvar kalınlığına sahip olur.

Damarın yeniden modellenmesi, kan damarı kronik olarak artmış veya azalmış kan akımına maruz kalınca da gelişir. Büyük bir arter ve büyük bir ven arasında oluşan fistül, küçük rezistans damarlarını ve kapillerleri tamamen aradan çıkardığı için, etkilenen arter ve vende ilginç bir yeniden modellenme örneği oluşturur. Diyalize giren böbrek yetmezliği hastalarında, ön kolda radyal arter ve antekubital ven arasında oluşturulan arteriyovenöz (A-V) fistül, diyaliz için damara giriş yolu sağlar. Fistülün açıklığına bağlı olarak radyal arterdeki kan akımı hızı normal akım hızının 10 ile 50 katı kadar artabilir. Yüksek akım hızı ve damar duvarına yüksek sürtünme stresi sonucunda, radyal arter luminal çapı gitgide artarken (*dışa-doğru yeniden modellenme*) damar duvarının kalınlığında değişiklik olmayabilir. Sonuç olarak, damar duvarının enine kesit alanında artışa yol açar. Buna karşın, duvar kalınlığı, lümen çapı ve fistülün venöz tarafındaki damar duvarının enine kesit alanı artan basınç ve kan akımına cevap olarak artar (*dışa-doğru hipertrofik yeniden modellenme*). Bu yeniden modellenmenin şekli, damar duvarı gerimindeki uzun-süreli artışların hipertrofiye ve büyük damarlarda artmış duvar kalınlığına neden olduğu fikri ile uyum içindedir. Bu sırada, artan kan akımı hızı ve sürtünme stresi dışa-doğru yeniden modellenmeye neden olur ve artan kan akımına uyum sağlayarak lümen çapını artırır.

Kan basıncı ve kan akımındaki kronik azalmalar az önce bahsedilen değişikliklerin tersi etki oluşturur. Kan akımı oldukça azaldığı zaman, damar lümeninin çapı da ayrıca azalır. Kan basıncı azaldığı zaman damar duvarı kalınlığı da genellikle azalır. Damarda yeniden modellenme kan damarlarının doku büyümesine ve gelişimine ve aynı zamanda fizyolojik ve patolojik doku kan akımı ve kan basıncı değişikliklerine önemli bir adaptif cevabıdır.

DOLAŞIMIN HUMORAL KONTROLÜ

Dolaşımın humoral düzenlenmesi, vücut sıvılarına salgılanan veya emilen hormonlar ve yerel üretilen faktörler tarafından meydana getirilen kontrol anlamına gelmektedir. Bu maddelerden bazıları özel salgı bezleri tarafından yapılıp kana verilerek bütün vücuda yayılır. Diğerleri ise, yerel doku alanlarında oluşarak sadece yerel dolaşımı etkiler. Aşağıda humoral faktörlerden dolaşım işlevlerine en çok etkili olanları yer almaktadır.

VAZOKONSTRİKTÖR AJANLAR

Norepinefrin ve Epinefrin. Özellikle *norepinefrin* güçlü bir vazokonstriktör hormondur. *Epinefrinin* vazokonstriktör etkisi daha azdır ve bazı durumlarda zayıf bir vazodilatör etki gösterebilir (Epinefrinle oluşan vazodilatasyon için özel bir örnek, kalp aktivitesi arttığında koroner arterlerde görülen dilatasyondur).

Egzersiz veya stres sırasında vücudun pek çok veya tüm bölümlerinde sempatik sinir sisteminin uyarılması durumunda dokulardaki sempatik sinir uçlarından norepinefrin serbestlenerek kalbi uyarır ve arteriyolleri ve venleri kasar. Adrenal medullada sonlanan sempatik sinirlerin uyarılması kana norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına yol açmaktadır. Bu hormonlar vücudun bütün kısımlarına ulaşarak doğrudan sempatik uyarılmanın meydana getirdiği uyarıcı etkinin hemen hemen benzeri bir etki ile çift taraflı bir kontrol sistemi oluştururlar: (1) doğrudan sinir uyarılması ve (2) dolaşım kanındaki norepinefrin ve/veya epinefrinin dolaylı etkileri.

Anjiyotensin II. Anjiyotensin II diğer güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Bir gramın *milyonda biri* insanda arter basıncını 50 mm Hg veya daha fazla yükseltebilir.

Anjiyotensin II etkisini küçük arteriyolleri güçlü bir şekilde kasarak gösterir. Eğer bu olay izole bir doku alanında görülürse bu alana giden kan akımı ciddi bir şekilde azalmış olur. Anjiyotensin II'nin asıl önemi vücuttaki çoğu arteriyole aynı anda etki ederek *toplam perifer direncini* artırıp kan basıncını yükseltmesi nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle, anjiyotensin II arter basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu konu Bölüm 19'da detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Vazopresin. *Antidiüretik hormon* olarak da adlandırılan *vazopresin* anjiyotensin II'den bile güçlü bir vazokonstriktördür. Beyinde hipotalamustaki sinir hücrelerinde oluşan vazopresin (bkz. Bölüm 29 ve 76) sinir aksonu boyunca arka hipofiz bezine taşınır ve buradan kana salgılanır.

Vazopresinin dolaşım işlevi üzerinde önemli etkileri bulunan bir hormon olduğu açıktır. Ancak, çok küçük miktarlarda salgılandığı için birçok fizyolog, vazopresinin vasküler kontrol üzerinde küçük bir rol oynadığını düşünmüştür. Ancak, yapılan deneysel çalışmalar ciddi kanama sonrasında dolaşımdaki vazopresin konsantrasyonunun arter basıncını 60 mm Hg kadar yükselttiğini, hatta bir çok durumda arter basıncını normal seviyeye getirebilecek kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, Bölüm 29'de tartışıldığı gibi vazopresinin böbrek tübüllerinden su geri emiliminin kontrolünde çok önemli bir işlevi vardır. Bu hormon vücut sıvı hacminin kontrolüne yardım eder ve *antidiüretik hormon* adını almasının nedeni budur.

VAZODİLATÖR AJANLAR

Bradikinin. *Kininler* olarak adlandırılan çeşitli maddeler kanda ve bazı organların doku sıvılarında oluşarak güçlü vazodilatasyona neden olabilirler.

Küçük polipetitler olan kininler plazma ve doku sıvılarında bulunan α2-globulinlerden proteolitik enzimler ile ayrılırlar. Proteolitik enzimlerden özellikle önemli olanı kan ve doku sıvılarında inaktif şekilde bulunan *kallikreindir.* Kallikrein doku inflamasyonu ve benzer kimyasal veya fiziksel etkenler ile kan ve dokulardaki bozulma sonucunda aktive olur. Aktive olan kallikrein, hemen α2-globulin üzerinde etkili olarak *kallidin* adı verilen kininin serbestlenmesine neden olur. Daha sonra kallidin doku enzimleri tarafından *bradikinine* çevrilir. Bradikinin oluştuktan sonra *karboksipepdidaz* veya Bölüm 19'da tartışılan ve anjiyotensin oluşumunda da önemli rol oynayan *dönüştürücü enzim* tarafından inaktive edildiği için, sadece birkaç dakika süreyle etkili olabilir. Aktive olmuş kallikrein enzimi vücut sıvılarında bulunan bir *kallikrein inhibitörü* tarafından inaktive edilir.

Bradikinin güçlü bir *arteriyol dilatasyonuna* ve *kapiller geçirgenlikte artışa* neden olur. Örneğin, *1 mikrogram* bradikininin bir insanın brakiyal arterine enjekte edilmesi halinde koldaki kan akımı altı kat artar. Ayrıca daha da az miktarlarda bradikinin yerel olarak doku içine enjekte edildiğinde kapiller porların çapında artışa neden olarak yerel ödeme yol açar.

İnflamasyonlu dokularda kininlerin kan akımının ve kapiller geçirgenliğin düzenlenmesinde özel rol oynadığına dair bulgular vardır. Ayrıca bradikininin deri, tükürük bezleri ve gastrointestinal bezlerin kan akımının düzenlenmesinde rol oynadığına da inanılmaktadır.

Histamin. Histamin hasara ve inflamasyona uğrayan veya alerjik reaksiyona maruz kalan hemen hemen bütün dokulardan serbestlenir. Histaminin büyük bir kısmı hasarlı dokudaki *mast hücrelerinden* veya kandaki *bazofillerden* kaynaklanır.

Histaminin arteriyoller üzerinde güçlü bir vazodilatör etkisi vardır ve bradikinin gibi kapiller porların genişlemesine neden olarak plazma proteinlerinin ve sıvının doku içine sızmasına yol açar. Birçok patolojik durumda histamin tarafından meydana getirilen kuvvetli arteriyol vazodilatasyonu ve artmış kapiller por geçirgenliği nedeniyle aşırı miktarda sıvı dolaşımdan doku içine sızar ve ödem oluşturur. Histaminin yerel vazodilatör ve ödem oluşturucu etkisi özellikle alerjik reaksiyonlarda önemlidir ve Bölüm 35'de tartışılmıştır.

İYONLAR VE DİĞER KİMYASAL FAKTÖRLER TARAFINDAN DAMARLARIN KONTROLÜ

Birçok farklı iyon ve kimyasal faktör kan damarlarında gevşemeye veya kasılmaya yol açabilir. Aşağıda bu faktörlerin özel etkilerinin detayları bulunmaktadır:

1. *Kalsiyum iyonunun* konsantrasyonunda artma vazokonstriksiyona neden olur. Bu etki Bölüm 8'de tartışıldığı gibi kalsiyumun düz kas kasılmasını uyarıcı özelliğinden kaynaklanır.
2. *Potasyum iyonunun* konsantrasyonunda artma fizyolojik sınırlar içinde ise *vazodilatasyona* neden olur. Bu etki potasyum iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe etmesine bağlıdır.
3. *Magnezyum iyonunun* konsantrasyonunda artma magnezyum iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe edici etkisi nedeniyle *güçlü bir vazodilatasyona* neden olur.
4. *Hidrojen iyonunun konsantrasyonunun artması* (pH'da azalma) arteriyollerde vazodilatasyona neden olur. Bunun aksine, *hidrojen iyonunun konsantrasyonunda hafif derecede bir azalma* arteriyollerde daralmaya yol açar.
5. *Asetat* ve *sitrat* gibi *anyonların* kan damarları üzerinde hafif derecede vazodilatasyona neden olan anlamlı etkileri bulunur.
6. *Karbondioksit konsantrasyonunda artma* birçok dokuda orta derecede vazodilatasyona, fakat beyinde belirgin vazodilatasyona neden olur. Kandaki karbondioksit beyindeki vazomotor merkeze etki ederek çok güçlü dolaylı bir etki meydana getirir ve bu sempatik vazokonstriktör sistem aracılığı ile tüm vücutta yaygın vazokonstriksiyona neden olur.

Vazodilatör ve Vazokonstriktörlerin Çoğu, Dokuların Metabolik Hızını Etkilemedikleri Sürece, Uzun-Dönem Kan Akımı Üzerinde Az Etkilidirler. Deneysel çalışmalarda çoğu zaman anjiyotensin II gibi kuvvetli bir vazokonstriktör veya bradikinin gibi bir vazodilatörün kronik infüzyonu durumunda doku kan akımı ve kalp debisi (tüm vücut dokularına olan kan akımın toplamıdır) değişmez. Neden yüksek miktarlarda vazoaktif ajanların varlığına rağmen dokuların çoğunda kan akımı anlamlı derecede değişmez?

Bu soruyu cevaplamak için daha önceden açıklanmış olan dolaşım işlevlerinden birini hatırlayalım - her doku kendi kan akımını metabolik ihtiyaçlarına göre *otoregüle eder.* Anjiyotensin II gibi kuvvetli bir vazokonstriktör uygulanması dokunun kan akımında ve kalp debisinde geçici bir azalmaya neden olabilir, fakat dokunun metabolik hızını değiştirmediği takdirde uzun dönem etkisi zayıftır. Benzer şekilde, çoğu vazodilatatör dokunun metabolizmasını etkilemediği takdirde doku kan akımında ve kalp debisinde sadece kısa dönem değişikliklere neden olur. Bu nedenle, arter basıncı dokuları kanlandırmaya yeterli olduğu sürece, kan akımı genellikle dokuların özgül ihtiyaçlarına göre düzenlenir.

Kaynaklar

Adair TH: Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R283, 2005.

Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E: Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H620, 2013.

Briet M, Schiffrin EL: Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. Curr Hypertens Rep 15:3, 2013.

Campbell WB, Falck JR: Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. Hypertension 49:590, 2007.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al: Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. Hypertension 52:452, 2008.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23:23, 2008.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 9:669, 2003.

Folkman J: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nat Rev Drug Discov 6:273, 2007.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):S258, 1999.

Heagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS: Small artery structure and function in hypertension. J Cell Mol Med 14:1037, 2010.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 590: 6297, 2012.

Hodnett BL, Hester RL: Regulation of muscle blood flow in obesity. Microcirculation 14:273, 2007.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda) 28:262, 2013.

Marshall JM, Ray CJ: Contribution of non-endothelium-dependent substances to exercise hyperaemia: are they O(2) dependent? J Physiol 590:6307, 2012.

Mulvany MJ: Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? Cardiovasc Res 41:9, 1999.

Newman EA: Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. J Cereb Blood Flow Metab 33:1685, 2013.

Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology, Sec 2, Vol IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.

Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI: Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. Physiol Rev 93:1743, 2013.

Simons M: An inside view: VEGF receptor trafficking and signaling. Physiology (Bethesda) 27:213, 2012.

Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension 61:1142, 2013.

Weis SM, Cheresh DA: Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. Nat Med 17:1359, 2011.

Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. J Clin Invest 123:3190, 2013.



BÖLÜM 18

Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arter Basıncının Hızlı Kontrolü

DOLAŞIMIN SİNİRSEL DÜZENLENMESİ

Bölüm 17'de tartışıldığı gibi, vücudun dokular ve organlarındaki kan akımının ayarlanması esas olarak yerel doku kontrol mekanizmalarının işlevidir. Bu bölümde, dolaşımın sinirsel kontrolünün, vücudun farklı bölgelerine kan akımının yeniden dağılımı, kalbin pompalama aktivitesinin artırılması veya azaltılması ve sistemik arter basıncının hızlı kontrolünün sağlanması gibi nasıl daha genel işlevlere sahip olduğunu tartışacağız.

Dolaşımın sinirsel kontrolü hemen hemen tamamen *otonom sinir sistemi* aracılığıyla sağlanır. Bu sistemin tüm işlevleri Bölüm 61'de sunulmuş ve konu Bölüm 17'de tanıtılmıştır. Bu bölümde diğer özgül anatomik ve işlevsel özellikler ele alınacaktır.

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sisteminin dolaşımın düzenlenmesindeki en önemli bölümü *sempatik sinir sistemidir.* Bu bölümde daha sonra tanımlandığı gibi, *parasempatik sinir sistemi* özellikle kalp işlevinin düzenlenmesinde önemli ölçüde katkıda bulunur.

Sempatik Sinir Sistemi. Dolaşımın sempatik sinirlerle kontrolünün esasları **Şekil 18-1**'de gösterilmiştir. Sempatik vazomotor sinir lifleri, medulla spinalisi tüm torasik spinal sinirler ve ilk bir veya iki lomber spinal sinirler yoluyla terk ederler. Daha sonra hemen vertebra kolununun iki tarafında uzanan *sempatik zincir* içine geçerler. Sempatik zincir içindeki sempatik lifler dolaşıma iki yolla ulaşır: (1) temel olarak iç organların damarlarını ve kalbi inerve eden özgül *sempatik sinirler* ile (**Şekil 18-1**'in sağ tarafında gösterildiği gibi) ve (2) hemen daima perifer alanların damarlarına dağılmış olan *spinal sinirlerin* perifer bölümleri içinde. Bu liflerin medulla spinalis ve sempatik zincirler içindeki incelikli yolları Bölüm 61'de tartışılmıştır.

Kan Damarlarının Sempatik İnervasyonu. Sempatik sinir liflerinin kan damarlarına dağılımlarını gösteren **Şekil 18-2**'de görüldüğü gibi, sempatik sinir lifleri kapillerler *hariç* dokuların bütün damarlarını inerve etmektedir. Bazı dokularda, örneğin mezenterdeki kan damarlarında prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller inerve edilmiştir; fakat bunların sempatik inervasyonu küçük arterler, arteriyoller ve venlerdeki kadar yoğun değildir.

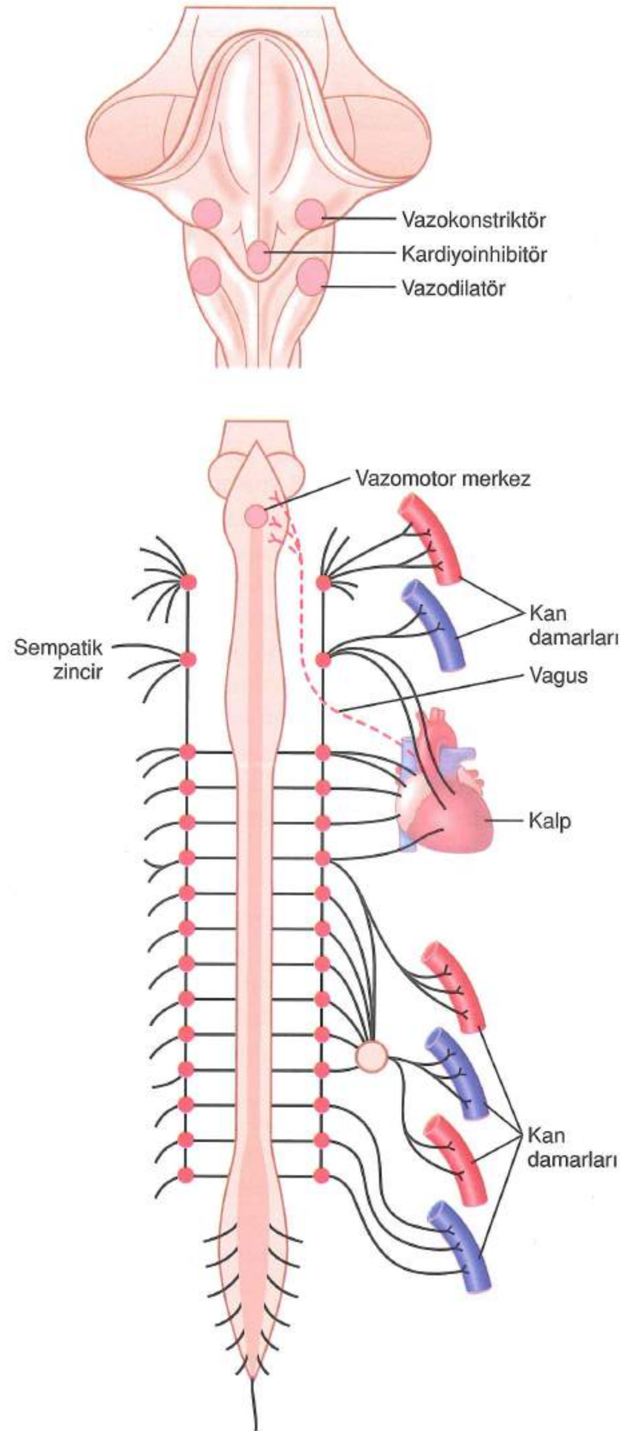
Küçük arterlerin ve *arteriyollerin* inervasyonu, sempatik uyarılmanın kan akımına *direnci* artırmasına ve böylece dokulara ulaşan kan akımı hızının *azalmasına* imkân tanımaktadır.

Büyük damarların, özellikle *venlerin* inervasyonu, sempatik uyarılmanın bu damarların hacminin *azaltmasını* sağlar. Hacimdeki bu azalma, kanı kalbe doğru iter ve böylece bu bölümün ileri kısımlarında ve takip eden bölümlerde açıklanacağı gibi, kalbin pompa işlevinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

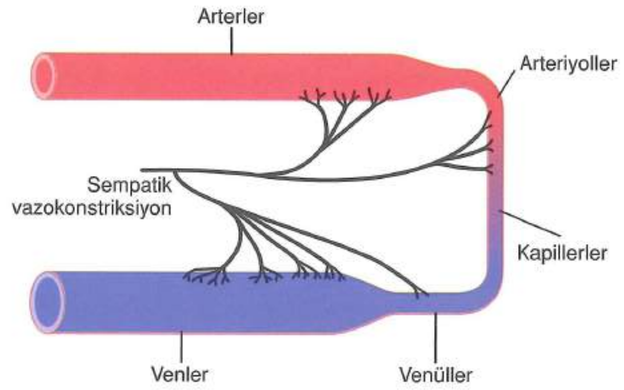
Sempatik Uyarı Kalp Hızını ve Kasılmasını Artırır. **Şekil 18-1**'de gösterildiği ve Bölüm 9'da tartışıldığı gibi sempatik lifler aynı zamanda doğrudan kalbe de giderler. Sempatik uyarılmanın hem kalp hızını hem de pompalama gücünü ve hacmini artırarak, kalbin aktivitesini belirgin olarak güçlendirdiği hatırlanmalıdır.

Parasempatik Uyarı Kalp Hızını ve Kasılmasını Azaltır. Parasempatik sinir sistemi, birçok gastrointestinal olayı kontrol ettiği gibi, vücudun diğer birçok otonom işlevinde çok önemli olmasına rağmen, çoğu dokudaki dolaşımın düzenlenmesinde sadece küçük bir rol oynar. Dolaşımla ilgili en önemli etkisi, *vagus siniri* ile kalbe ulaşan *parasempatik sinir lifleri* yoluyla kalp hızını kontrol etmesidir. **Şekil 18-1**'de beyindeki medulladan doğrudan kalbe uzanan kesikli kırmızı çizgi ile gösterilmiştir.

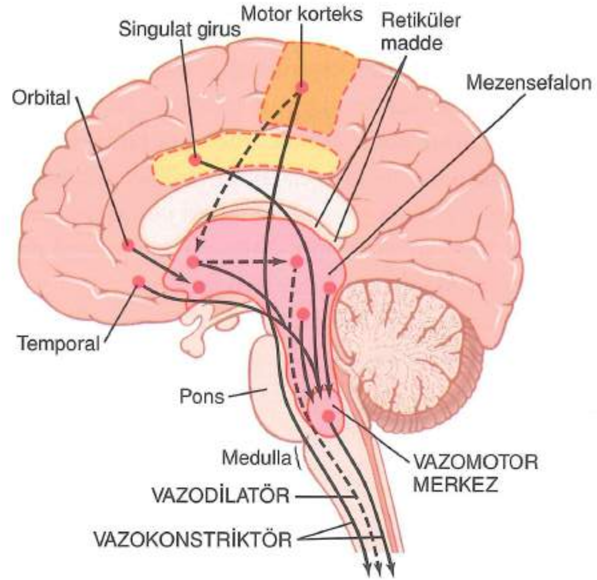
Parasempatik uyarılmanın kalp işlevi üzerine etkileri Bölüm 9'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Parasempatik uyarılmanın başlıca etkisi kalp hızında belirgin bir *azalma* ve kalp kası kasılabilirliğinde hafif bir azalmaya neden olmasıdır.



Şekil 18-1. Dolaşımın *sempatik sinirler tarafından kontrolünün* anatomisi. Kırmızı kesik çizgiler, *parasempatik uyarıları* kalbe taşıyan bir vagus siniridir.



Şekil 18-2. Sistemik dolaşımın sempatik inervasyonu.



Şekil 18-3. Dolaşımın sinirsel kontrolünde önemli role sahip olan beyin alanları. *Kesikli çizgiler* inhibitör yolları temsil etmektedir.

Sempatik Vazokonstriktör Sistem ve Bu Sistemin Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü

Sempatik sinirler çok miktarda *vazokonstriktör sinir lifleri* taşırken sadece az sayıda vazodilatatör lif taşırlar. Vazokonstriktör lifler dolaşımın bütün bölümlerine dağılmıştır, ancak bazı dokularda diğerlerine nazaran daha fazladır. Bu sempatik vazokonstriktör etki özellikle böbrekler, bağırsaklar, dalak ve deride daha etkin, iskelet kası ve beyinde daha zayıftır.

Beyinde Vazomotor Merkez ve Bu Merkezin Vazokonstriktör Sistem Üzerindeki Kontrolü. Şekil 18-1 ve 18-3'de gösterildiği gibi, esas olarak medullanın retiküler maddesi ve ponsun 1/3 alt bölümünde iki taraflı olarak yerleşmiş alana *vazomotor merkez* adı verilir. Bu merkez parasempatik uyarıları vagus sinirleri ile kalbe ulaştırırken, sempatik uyarıları medulla spinalis ve perifer sempatik sinirleri yolu ile vücuttaki neredeyse tüm arterlere, arteriyollere ve venlere ulaştırır.

Vazomotor merkezin tüm organizasyonu halen çok açık olmamakla birlikte, deneyler sonucunda burada bulunan belirli önemli alanlar tanımlanabilmiştir:

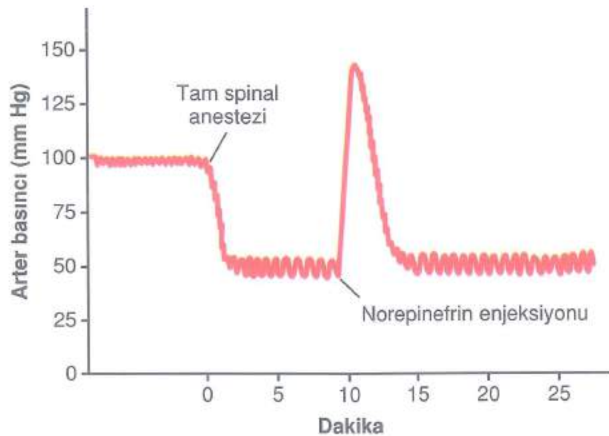
1. *Vazokonstriktör alan,* üst medullanın ön-yan bölgelerinde çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu

bölgeden kaynaklanan nöronların lifleri medulla spinalisin bütün seviyelerinde dağılarak sempatik sinir sisteminin pregangliyonik vazokonstriktör nöronlarını uyarırlar.

2. *Vazodilatör alan*, medullanın alt yarısının ön-yan kısımlarında çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu nöronlardan kaynaklanan lifler, yukarıda tanımlanan vazokonstriktör bölgeye doğru yukarı uzanırlar; bu bölgenin vazokonstriktör aktivitesini inhibe ederek vazodilatasyona neden olurlar.
3. *Duysal alan*, ponsun alt kısmı ve medullanın arka-yan bölümündeki *traktus solitariusta* çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu bölgenin nöronları duysal sinir sinyallerini dolaşım sisteminden başlıca *vagus* ve *glossofaringeal sinirler* yoluyla alırlar. Bu bölgeden çıkan sinyaller, vazomotor merkezin vazokonstriktör ve vazodilatör alanlarının her ikisinin de aktivitelerinin düzenlenmesine yardım ederler; böylece birçok dolaşım işlevinin "refleks" kontrolünü sağlarlar. Bu bölümde daha sonra açıklanacağı gibi, arter basıncının kontrolünde rol alan baroreseptör refleks buna bir örnektir.

Kan Damarlarının Sürekli ve Kısmen Kasılı Olması Normalde Sempatik Vazokonstriktör Tonusla Sağlanır. Normal koşullar altında, vazomotor merkezin vazokonstriktör alanı, sempatik vazokonstriktör sinir lifleri üzerinden tüm vücuda sürekli olarak uyarı göndermektedir. Bu liflerde saniyede birbuçuk ile iki kez hızında yavaş ateşlemeler meydana getirir. Bu sürekli ateşleme *sempatik vazokonstriktör tonus* olarak adlandırılır. Bu uyarılar normalde kan damarlarında *vazomotor tonus* adı verilen kısmen bir kasılma durumu oluşturur.

Şekil 18-4 vazokonstriktör tonusun önemini açıklamaktadır. Bu şekildeki deneyde bir hayvana tam bir spinal anestezi uygulanmıştır. Bu durum, medulla spinalisten perifere sempatik sinir uyarılarının bütün geçişini engellemiştir. Sonuç olarak, tüm vücutta vazokonstriktör tonus kaybının etkisini gösterecek şekilde, arter basıncı 100 mm Hg'dan 50 mm Hg'ya düşmüştür. Birkaç dakika sonra, az miktarda norepinefrin hormonu kan içine enjekte edilmiştir (norepinefrin tüm vücuttaki sempatik vazokonstriktör sinir lifleri sonlanmalarından serbestlenen başlıca vazokonstriktör hormonal maddedir). Enjekte edilen bu hormon, bütün kan damarları ile kan içinde taşınırken, damarlarda bir kez daha kasılma oluşmuş, arter basıncı 1-3 dakika boyunca, norepinefrin parçalanıncaya kadar normal değerinin de üzerine çıkmıştır.



Şekil 18-4. Tam spinal anestezinin arter basıncı üzerine etkisi, "vazomotor tonus"un kaybı ile basınçta belirli bir düşüşü göstermektedir.

Kalp Aktivitesinin Vazomotor Merkez Tarafından Kontrolü. Vazomotor merkez bir yandan damar kasılmasının derecesini ayarlarken, diğer yandan kalp aktivitesini de kontrol etmektedir. Vazomotor merkezin *lateral* bölümleri, kalp hızının ve kasılabilirliğinin artırılmasına ihtiyaç olduğu durumlarda sempatik sinir lifleri ile kalbe eksitatör uyarılar gönderir. Bunun aksine, kalbin pompalamasının azalması gerektiği durumlarda, vazomotor merkezin *medyal* bölümü sinyallerini komşu *vagus sinirinin dorsal motor çekirdeklerine* gönderirler; daha sonra vagus sinirleri ile parasempatik uyarılar göndererek kalp hızını ve kalp kasılabilirliğini azaltırlar. Dolayısıyla, vazomotor merkez kalp aktivitesini artırabilir veya azaltabilir. Kalp hızı ve kalbin kasılma gücü normalde vazokonstriksiyon meydana geldiği zaman artar ve normalde vazokonstriksiyonun inhibisyonu ile azalır.

Vazomotor Merkezin Üst Beyin Merkezleri Tarafından Kontrolü. *Ponsun retiküler maddesi*, *mezensefalon* ile *diensefelon* boyunca yerleşmiş küçük nöronların çoğu vazomotor merkezi uyarabilir ya da inhibe edebilir. Bu retiküler madde **Şekil 18-3**'de gösterilmiştir. Genel olarak, retiküler maddenin daha yan ve üst bölümleri eksitasyona neden olurken, daha orta ve alt bölgeleri inhibisyona neden olurlar.

Hipotalamus, vazomotor merkez üzerinde güçlü eksitatör veya inhibitör etkiler oluşturduğundan vazokonstriktör sistemin kontrolünde önemli bir rol oynar. Hipotalamusun *arka-yan* bölümleri temelde eksitasyona neden olurken, *ön bölümü*, uyarılan ön hipotalamusun bölgesine bağlı olarak, hafif derecede eksitasyon ya da inhibisyon meydana getirmektedir.

Serebral korteksin birçok bölgesi vazomotor merkezi uyarabilir veya inhibe edebilir. Örneğin, motor korteksin uyarılması, aşağıda hipotalamusa ve oradan vazomotor merkeze giden uyarılar yoluyla vazomotor merkezi uyarır. Ayrıca *ön temporal lob, frontal korteksin orbital alanları, singulat girusun ön bölümü, amigdala, septum* ve *hipokampusun* uyarılması, uyarılan bölgenin tam yerine ve uyarının şiddetine bağlı olarak vazomotor merkezi uyarır veya inhibe eder. Dolayısıyla, beyin temel alanlarının geniş bölümü, kardiyovasküler işlev üzerine yaygın etkilere sahiptir.

Norepinefrin Sempatik Vazokonstriktör Transmiter Maddedir. Vazokonstriktör sinir sonlanmalarından salgılanan madde neredeyse tümüyle norepinefrindir. Norepinefrin, Bölüm 61'da tartışıldığı gibi, damar düz kaslarının *alfa adrenerjik reseptörlerine* doğrudan etki ederek vazokonstriksiyona neden olur.

Adrenal Medullalar ve Sempatik Vazokonstriktör Sistem ile İlişkisi. Sempatik uyarılar, adrenal medullalara iletildiklerinde aynı zamanda kan damarlarına da iletilirler. Bu uyarılar, adrenal medullalardan *dolaşan kana norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına* neden olurlar. Bu iki hormon kan dolaşımı ile doğrudan kan damarlarını etkileyerek çoğunlukla vazokonstriksiyona neden olacakları vücudun tüm bölümlerine taşınırlar. Birkaç dokuda epinefrin vazodilatasyona neden olmaktadır. Bunun nedeni, Bölüm 61'de tartışıldığı gibi, *epinefrinin* aynı zamanda *beta adrenerjik reseptör* uyarıcı etkiye sahip olması ve belli damarlarda daralma yerine genişleme meydana getirmesidir.

Sempatik Vazodilatör Sistem ve Bu Sistemin Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü. İskelet kaslarına giden sempatik sinirler, konstriktör lifler ile birlikte sempatik *vazodilatör* lifler de taşırlar. Kedi gibi bazı hayvanlarda, bu dilatör liflerin uçlarından norepinefrin yerine *asetilkolin* serbestlenmektedir. Primatlarda ise vazodilatör etkinin, kas damarlarında bulunan özgün beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile oluştuğuna inanılmaktadır.

Vazodilatör sistemin merkezi sinir sistemi tarafından kontrolünü sağlayan bu yol **Şekil 18-3**'de kesikli çizgilerle gösterilmiştir. Bu sistemi kontrol eden başlıca beyin bölgesi *ön hipotalamus*'tur.

Sempatik Vazodilatör Sistemin Olası Rolü. Sempatik vazodilatör sistemin, insanda dolaşım sisteminin kontrolünde önemli rol oynadığı şüphelidir. Çünkü, bu kaslara giden sempatik sinirlerin tam olarak engellenmesi kasların ihtiyaçlarına yanıt olarak kendi kan akımlarını kontrol edebilme yeteneklerini hemen hemen hiç etkilemez. Yine de, bazı araştırmalara göre, egzersizin başlangıcında, sempatik vazodilatör sistem kasların beslenme ihtiyacında artma gerekliliği olmadan önce bile, *kan akımında önceden* bir artış sağlamak için iskelet kaslarında vazodilatasyonun başlamasına neden olabilirler. İnsanlarda, iskelet kaslarındaki bu "sempatik" vazodilatatör cevabın beta-adrenerjik reseptörleri uyaran dolaşımdaki epinefrin ile veya asetilkolin uyarısına cevap olarak damar endotelinden serbestlenen nitrik oksit aracılığıyla meydana gelebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Emosyonel Bayılma—Vazovagal Senkop. Yoğun emosyonel bozuklukları olan kişilerde bayılma ile sonlanan ilginç bir vazodilatör reaksiyon meydana gelir. Bu durumda, kastaki vazodilatör sistem aktive olur, aynı zamanda vagal kardiyoinhibitör merkez, kalp hızını belirgin derecede azaltmak için kalbe güçlü sinyaller gönderir. Kan basıncı hızla düşer; bu durum beyne olan kan akımını azaltır ve kişinin bilincinin kaybolmasına neden olur. Oluşan bu tabloya *vazovagal senkop* adı verilir. Emosyonel bayılma, serebral kortekste oluşan rahatsız edici düşüncelere bağlı olarak başlamaktadır. Korteksten başlayan yol olasılıkla ön hipotalamusun vazodilatör merkezine, oradan medullanın vagal merkezine, vagus sinirleri ile kalbe ve medulla spinalis yoluyla kasların *sempatik vazodilatör sinirlerine* uzanır.

Arter Basıncının Hızlı Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü

Dolaşımın sinirsel kontrolünün en önemli işlevlerinden biri kan basıncında hızlı yükselmeler sağlayabilme yeteneğidir. Bu amaçla, sempatik sinir sisteminin tüm vazokonstriktör ve kalp hızlandırıcı işlevleri birlikte uyarılır. Aynı zamanda, kalbe giden parasempatik vagal inhibitör uyarıların zıt olarak inhibisyonu da gerçekleşir. Böylece herbiri arter basıncında yükselme sağlayan eşzamanlı üç temel değişiklik meydana gelir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

1. Toplam perifer direncini büyük ölçüde artıran *sistemik dolaşımdaki arteriyollerin çoğunda daralma meydana gelmesi* arter basıncını artırır.
2. *Özellikle venler (dolaşımdaki diğer geniş damarlar gibi) güçlü olarak kasılırlar.* Bu kanın geniş perifer damarlarından kalbe yönlenmesine ve kalp boşluklarındaki kan hacminin artmasına neden olur. Kalbin genişlemesi kalbin daha güçlü kasılmasına ve böylece daha çok kanın pompalanmasına neden olur. Bu da arter basıncını artırır.
3. Son olarak, *kalbin otonom sinir sistemi tarafından doğrudan uyarılması kalbin pompalama gücünü daha da artırır.* Bu artmış kardiyak pompalamanın büyük bölümü, kalp hızındaki artışa bağlıdır. Kalp hızını zaman zaman normalin 3 katı kadar artırmaktadır. Ek olarak, sempatik sinir sinyalleri, kalbin kasılma gücünü doğrudan artırır; bu da daha büyük hacimlerde kanın pompalanması için kalbin kapasitesini artırır. Güçlü sempatik uyarılma süresince, normal koşullar altındakine kıyasla kalp iki kat daha fazla kan pompalayabilir. Bu etki, arter basıncında oluşan akut artışa daha da katkıda bulunur.

Arter Basıncının Sinirsel Kontrolü Hızlıdır. Arter basıncının sinirsel kontrolünün özellikle en önemli özelliği yanıtın hızlı olması, saniyeler içinde başlaması ve sıklıkla 5 ile 10 saniye içinde basıncı normalin 2 katına arttırmasıdır. Bunun aksine, sinirsel kardiyovasküler uyarılmanın ani inhibisyonu arter basıncını 10 ile 40 saniye içerisinde normalin yarısına kadar düşürebilir. Dolayısıyla, arter basıncının sinirsel kontrolü bildiğimiz

tüm arter basıncının kontrol mekanizmaları içinde en hızlı olanıdır.

KAS EGZERSİZİNDE VE DİĞER STRES TİPLERİNDE ARTER BASINCINDAKİ ARTIŞ

Sinir sisteminin arter basıncını artırma yeteneği için verilebilecek önemli bir örnek kas egzersizi sırasında oluşan basınç artışıdır. Ağır egzersiz sırasında, kaslar oldukça yüksek kan akımına ihtiyaç duyarlar. Bu artışın bir kısmı, Bölüm 17'de açıklandığı gibi, kas hücrelerinin artmış metabolizması sonucu, kasa ait damarlarda yerel vazodilatasyon sonucu meydana gelir. Egzersiz sırasında, tüm dolaşımın sempatik uyarılması ile arter basıncında eşzamanlı oluşan artış da kan akımını artırır. Ağır egzersizde, arter basıncı yaklaşık yüzde 30-40 artar; bu artış kan akımında ilave iki kat daha artışa neden olur.

Egzersiz sırasında arter basıncında yükselme başlıca sinir sisteminin etkilerinden kaynaklanmaktadır: Beynin motor alanları egzersize neden olmak için aktive olurken, aynı zamanda beyin sapının retiküler aktive edici sisteminin çoğu da aktive edilir. Buna vazomotor merkezin vazokonstriktör ve kalp atım hızını artırıcı alanlarının uyarılması da dahildir. Bu etkiler kas aktivitesindeki artışa ayak uydurmak için arter basıncını hızla artırır.

Kas egzersizinin yanı sıra birçok stres çeşidinde de basınçta benzer bir artış meydana gelebilir. Örneğin, aşırı korku sırasında, arter basıncı bazen birkaç saniye içinde 75-100 mm Hg kadar artar. Bu duruma *alarm reaksiyonu* adı verilir. Arter basıncında aşırı artış, tehlikeden kaçış sırasında anında cevap vermesi gereken vücut kaslarına hızla kan sağlayabilmektedir.

NORMAL ARTER BASINCININ SÜRDÜRÜLMESİNDE REFLEKS MEKANİZMALAR

Otonom sinir sisteminin egzersiz ve stres fonksiyonlarının arter basıncını artırıcı işlevlerinin yanı sıra, arter basıncını normal sınırlar içerisinde veya normale yakın tutmak için devrede olan çok sayıda bilinçaltı özel sinirsel kontrol mekanizmaları bulunmaktadır. Bunların hemen tamamı, bir sonraki kısımda açıklanacak olan *negatif geribildirim refleks mekanizmalarıdır.*

Baroreseptör Arter Basıncı Kontrol Sistemi—Baroreseptör Refleksler

Arter basıncının kontrolünde şimdiye kadar en iyi bilinen sinirsel mekanizma *baroreseptör refleks*tir. Temel olarak, bu refleks, birkaç büyük sistemik arterin duvarında yer alan, *baroreseptör* veya *presoreseptör* olarak adlandırılan gerim reseptörleri tarafından başlatılır. Arter basıncında meydana gelen artış baroreseptörleri gerer; merkezi sinir sistemine uyarılar gönderilmesine neden olur. Bu "geri-bildirim" sinyalleri arter basıncını normal seviyeye indirmek üzere otonom sinir sistemi aracılığıyla dolaşıma geri gönderilirler.

Baroreseptörlerin Fizyolojik Anatomisi ve İnervasyonları. Baroreseptörler, arterlerin duvarlarında serpinti tarzında yerleşmiş sinir sonlanmaları olup gerildiklerinde uyarılırlar. Göğüs boşluğunda ve boyunda bulunan hemen tüm büyük arterlerin duvarlarında birkaç baroreseptör yerleşmiş olmakla birlikte **Şekil 18-5**'de gösterildiği gibi, baroreseptörler (1) karotis bifürkasyonunun hemen üzerindeki internal karotis arterinin herbirinin duvarında *karotis sinüsü* olarak adlandırılan bölgede ve (2) aort kavsinin duvarında yoğun olarak bulunmaktadır.

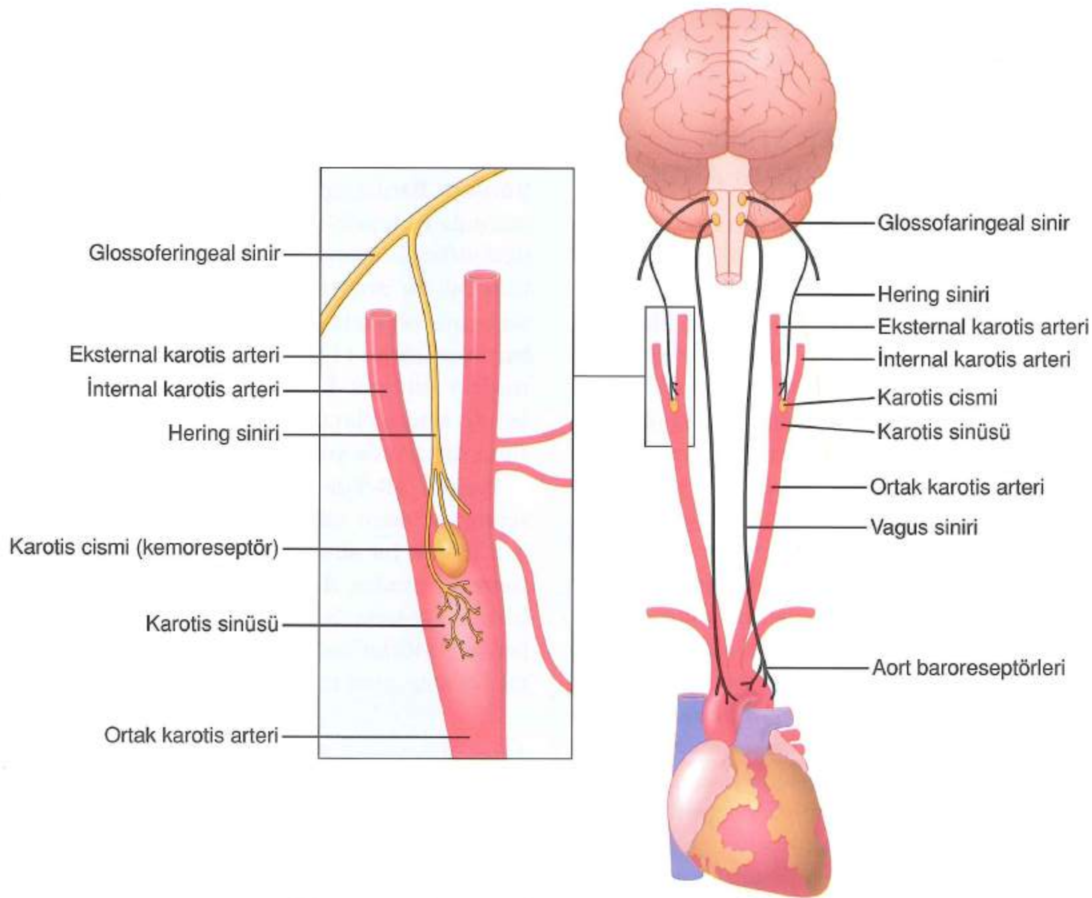
Şekil 18-5'de görüldüğü gibi, "karotis baroreseptörleri"nden çıkan uyarılar, boynun üst bölgesinde, çok küçük bir sinir olan *Hering siniri* ile *glossofaringeal sinire* ve oradan da beyin sapının medulla bölgesindeki *traktus solitarius'a* ulaşır. Aort kavsinde bulunan "aort baroreseptörler"inden çıkan uyaranlar vagus siniri ile medullanın aynı traktus solitarius bölgesine iletilirler.

Arter Basıncına Baroreseptörlerin Yanıtı. **Şekil 18-6** farklı arter basınçlarının Hering sinirindeki uyarı hızı üzerine etkisini göstermektedir. Karotis sinüsü baroreseptörlerinin 0 ve 50-60 mm Hg arasındaki basınçlarda uyarılmadıklarına dikkat ediniz. Ancak bu seviyelerin üzerinde, gittikçe artan hızda yanıt vererek 180 mm Hg'da maksimuma ulaşırlar. Aort baroreseptörlerinin yanıtları, karotis reseptörlerinin yanıtlarına benzer, ancak onlar yaklaşık 30 mm Hg daha yüksek arter basınçlarında faaliyet gösterirler.

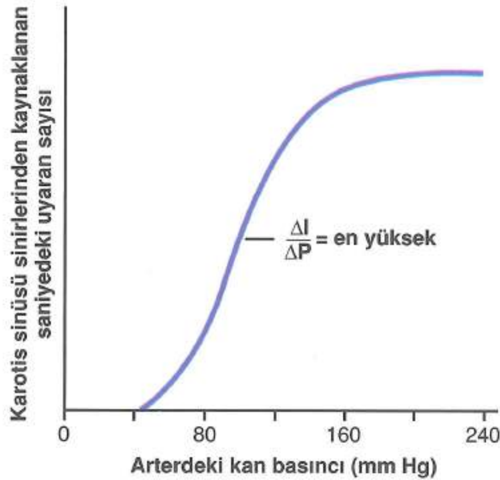
Yaklaşık 100 mm Hg olan arter basıncının normal çalışma aralığında meydana gelen en ufak değişikliğin arter basıncını normale döndürmek için barorefleks uyarıda güçlü bir değişikliğe neden olduğuna dikkat ediniz. Böylece, baroreseptör geribildirim mekanizması, en fazla ihtiyaç duyulduğu basınç aralığında en etkili şekilde işlev görür.

Baroreseptörler arter basıncındaki değişikliklere çok hızlı yanıt verirler. Gerçekten, uyarı ateşleme hızı, her sistolde saniyenin bir bölümü kadar sürede artar ve diyastol sırasında ise tekrar azalır. Ayrıca, baroreseptörler *hızlı değişen basınçlara* durağan basınçlardan çok daha fazla yanıt verirler. Yani, ortalama arter basıncı 150 mm Hg'da ise fakat o sırada hızla artıyorsa, uyarı iletimi basıncın 150 mm Hg'da sabit olduğu zamandan iki kat fazla artar.

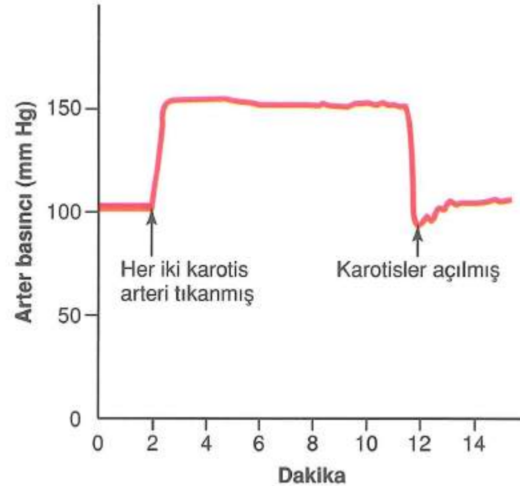
Baroreseptörler Tarafından Başlatılan Dolaşım Refleksi. Baroreseptör uyarıları medullanın nükleus traktus solitaryusuna ulaştıktan sonra, ikincil uyarılar medullanın *vazokonstriktör merkezini inhibe ederken, vagal parasempatik merkezi uyarır.* Net etkileri (1) periferdeki dolaşım sistemi boyunca arteriyollerin ve venlerin *vazodilatasyonu* ve (2) *kalp hızında ve kalbin kasılma*



Şekil 18-5. Arter basıncının kontrolünde baroreseptör sistem.



Şekil 18-6. Arter basıncının farklı seviyelerinde baroreseptörlerin aktivasyonu. ΔI, saniyede karotis sinüsündeki sinirsel uyarılardaki değişim; ΔP, mmHg cinsinden arter kan basıncında değişim.



Şekil 18-7. Her iki ana karotis arteri klampe edilerek oluşturulan tipik karotis sinüs refleksi (her iki vagus siniri kesildikten sonra).

gücünde azalmadır. Böylece, baroreseptörlerin arterlerdeki yüksek basınç ile uyarılması refleks olarak hem kalp debisini hem de perifer direncini azaltarak, arter *basıncında azalmaya* neden olur. Buna karşılık, düşük basınç tam tersi etkiler gösterir, refleks olarak basıncın normal seviyesine yükselmesine neden olur.

Şekil 18-7'de iki ana karotis arterinin tıkanması sonucunda arter basıncında oluşan tipik refleks değişiklikler

görülmektedir. Bu karotis sinüsündeki basıncı azaltır; sonuç olarak baroreseptörlerden sinyaller azalır ve vazomotor merkez üzerine daha az inhibitör etkiye neden olur. Vazomotor merkez daha sonra normalden daha fazla aktif hale geçerek aortta arter basıncının yükselmesine ve karotislerin tıkandığı 10 dakika boyunca yüksek kalmasına neden olur. Tıkanıklığın kaldırılması karotis sinüsindeki basıncın artışına izin verir, karotis sinüsündeki refleksi bir anlık aşırı dengelenme sonucu aort basıncını normalin altına düşürür, bir dakika kadar sonra da normale dönmesine neden olur.

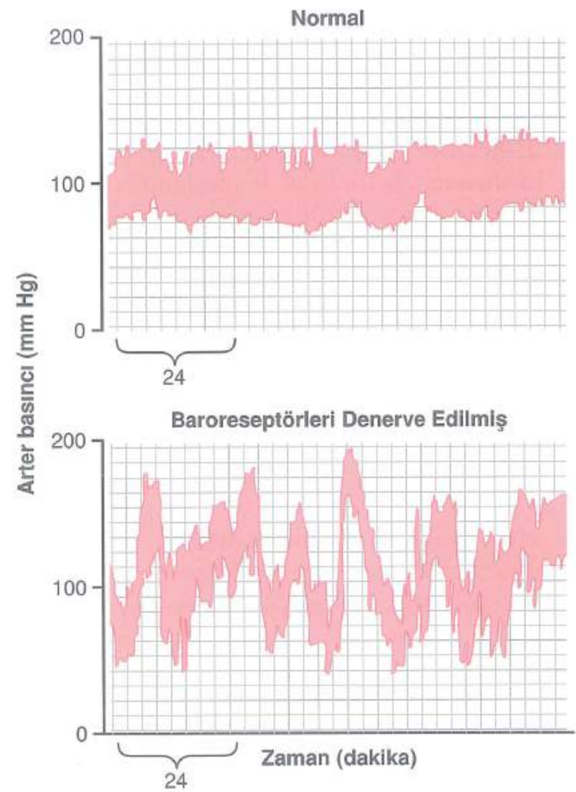
Vücudun Duruşundaki Değişiklikler Süresince Baroreseptörler Kan Basıncı Değişikliklerini Azaltır. Kişi yatar durumdayken ayağa kalktığında baroreseptörlerin vücudun üst kısmında kan basıncını kısmen sabit tutma yetenekleri önemlidir. Ayağa kalkar kalkmaz başta ve vücudun üst tarafında arter basıncı düşme eğilimine girer ve bu basıncın belirli miktarda düşüşü bilinç kaybına neden olabilir. Bununla birlikte, baroreseptörlerde düşen basınç ani bir reflekse neden olur. Bu refleks tüm vücutta kuvvetli sempatik ateşleme meydana getirir. Bu da vücudun üst bölümünde ve başta basınç azalmasını en aza indirir.

Baroreseptör Kontrol Sisteminin Basıncı "Tamponlama" İşlevi. Baroreseptör sistem, arter basıncındaki artma ya da azalmalara engel olduğundan dolayı *basınç tampon sistemi* olarak adlandırılır ve baroreseptörlerden kaynaklanan sinirlere *tampon sinirler* denir.

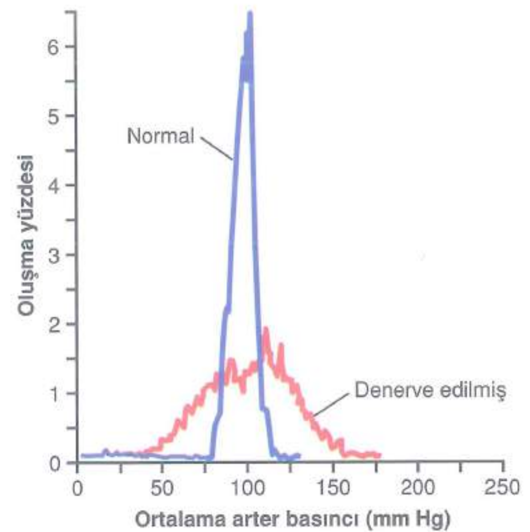
Şekil 18-8'de baroreseptörlerin bu tampon işlevinin önemi gösterilmektedir. Bu şeklin üst kısmında yer alan kayıt, normal bir köpekten 2 saat boyunca alınan arter basıncını göstermekte, alt tarafta bulunan kayıt ise hem karotis sinüsünden hem de aorttaki baroreseptörlerden kaynaklanan sinir lifleri uzaklaştırılmış bir köpekten alınan arter basıncını göstermektedir. Denerve köpekte yatma, ayağa kalkma, heyecanlanma, yemek yeme, defekasyon ve gürültüye maruz kalma gibi günlük basit olaylarda çok büyük basınç değişiklikleri meydana geldiğine dikkat ediniz.

Şekil 18-9 normal ve denerve köpekten 24 saat boyunca kaydedilen ortalama arter basınçlarının frekans dağılımlarını göstermektedir. Baroreseptörler normal işlev yaparken ortalama arter basıncının gün boyunca 85-115 mm Hg'lık dar bir alanda kaldığına, hatta günün çok uzun bir bölümünde hemen hemen daima 100 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Diğer yandan, baroreseptörlerin denervasyonundan sonra frekans dağılım eğrisi genişlemiş, şekildeki alt eğride basınç aralığı 2,5 kat artmış, sıklıkla 50 mm Hg'ya kadar düşmüş veya 160 mm Hg'nın üzerine çıkmıştır. Dolayısıyla, arter baroreseptör sisteminin yokluğunda basınçta aşırı değişiklikler olduğu görülmektedir.

Kısaca, arter baroreseptör sisteminin birincil amacı, arter basıncında dakika dakika meydana gelen değişimleri



Şekil 18-8. Normal bir köpekte (*üstte*) ve baroreseptörler denerve edildikten haftalar sonra aynı köpekte (*altta*) alınan 2 saatlik arter basıncı kayıtları. *(Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564,1973. Amerikan Kalp Derneği'nin izniyle)*



Şekil 18-9. Normal bir köpekte ve baroreseptörler denerve edildikten haftalar sonra aynı köpekte 24 saatlik arter basıncı frekansının dağılım eğrileri *(Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564,1973. Amerikan Kalp Derneği'nin izniyle)*

yaklaşık üçte birine kadar azaltmaktır. Eğer baroreseptör sistemi bulunmasaydı, bu değişimler ortaya çıkacaktı.

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesinde Baroreseptörler Önemli midir? Arter baroreseptörleri arter basıncının güçlü anlık kontrolünü sağlamalarına rağmen, uzun süreli kan basıncının düzenlenmesindeki önemleri çelişkilidir. Baroreseptörlerin, bazı fizyologlar tarafından, arter basıncının kronik düzenlenmesinde nispeten önemsiz olduğunun düşünülmesinin sebeplerinden biri, onların maruz kaldıkları basınca 1 ile 2 gün içinde adapte olmaya meyilli olmalarındandır. Yani, arter basıncı normal değeri olan 100 mm Hg'dan 160 mm Hg'ya yükseldiğinde ilk olarak baroreseptör uyarıları çok yüksek bir hızda iletilir. Sonraki birkaç dakika içinde, ateşleme hızı önemli ölçüde azalır, bunu izleyen 1-2 gün içinde çok daha yavaş azalır ve bu süre sonunda ortalama arter basıncı hala 160 mm Hg'da olmasına rağmen ateşleme hızı neredeyse normale döner. Bunun aksine, arter basıncı çok düştüğü zaman, baroreseptörler önce hiçbir uyaran iletmezler ancak 1-2 gün içinde baroreseptörlerin ateşleme hızı giderek kontrol seviyesine döner.

Baroreseptörlerin bu "yeniden ayarlanma" özellikleri, birkaç günden uzun süren arter basınç değişikliklerinde düzeltici bir kontrol sistemi olarak görev yapma potansiyellerini azaltabilir. Bununla birlikte, deneysel çalışmalar baroreseptörlerin tamamen yeniden ayarlanmadıklarını ve bu yüzden özellikle böbreklerin sempatik sinir aktivitesini etkileyerek, uzun süreli kan basıncı düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür. Örneğin, arter basıncında uzun süreli artışlarda, baroreseptör refleksler, böbrek sempatik sinir aktivitesini azaltmaya aracılık ederek böbreklerden sodyum ve su atımının artışını sağlarlar. Bu da kan hacminin giderek azalmasını sağlayarak, arter basıncının normale dönmesine yardımcı olur. Böylece, ortalama arter basıncının baroreseptörler tarafından düzenlenmesi için, çoğunlukla böbrek-vücut sıvısı-basınç kontrol sistemi başta olmak üzere (sinirsel ve hormonal mekanizmalar ile birlikte) diğer sistemlerle etkileşime ihtiyaç bulunmaktadır. Bu konu Bölüm 19 ve 30'da tartışılmıştır.

Arter Basıncının Karotis ve Aort Kemoreseptörleri Tarafından Kontrolü—Düşük Oksijenin Arter Basıncına Etkisi. Baroreseptör basınç kontrol sistemi ile yakın ilişkisi olan *kemoreseptör refleks,* baroreseptör refleks ile hemen hemen aynı şekilde çalışmakla beraber, yanıtın ortaya çıkışına gerim reseptörlerinin yerine *kemoreseptörler* neden olur.

Kemoreseptörler, düşük oksijene, karbondioksit fazlalığına ve hidrojen iyonlarının fazlalığına kimyasal duyarlılığı olan hücrelerdir. Bu reseptörler, birçok küçük *kemoreseptör organlara* yerleşmiş olup 2 mm büyüklüğündedirler (iki *karotis cismi,* her bir karotis arterinin çatallanma yerinde bulunur ve genellikle 1-3 adet olan *aort cismi* de aorta bitişiktir). Kemoreseptörler, baroreseptörlere ait lifler ile birlikte Hering ve vagus sinirleri ile beyin sapının vazomotor merkezine ulaşan sinir liflerini uyarırlar.

Her karotis veya aort cismi küçük bir besleyici arter aracılığıyla bol miktarda kan akımı alır; böylece kemoreseptörler her zaman arter kanı ile yakın ilişki içinde bulunurlar. Arter basıncı kritik bir düzeyin altına düştüğü zaman, kemoreseptörlere ulaşan kan akımı azalır; buna bağlı olarak oksijen miktarı azalırken, karbondioksit ve hidrojen iyonları yavaş akan kan tarafından uzaklaştırılamadığı için artar ve bu değişiklikler kemoreseptörleri uyarır.

Kemoreseptörlerden iletilen uyarılar, vazomotor merkezi uyarır; bu da arter basıncını artırarak normal seviyesine döndürür. Bununla birlikte, bu kemoreseptör refleks arter basıncı 80 mm Hg'nın altına düşene kadar, arter basıncının güçlü bir düzenleyicisi değildir. Bu nedenle, bu refleks düşük basınçlarda arter basıncının daha fazla düşmesini engellemede yardımcı olduğundan önem kazanır.

Kemoreseptörler, *solunumun kontrolünde* basınç kontrolünden daha önemli rol oynadıkları için Bölüm 42'de daha detaylı tartışılacaktır.

Atriyum ve Pulmoner Arter Refleksleri Arter Basıncını Düzenler. Hem atriyumların ve hem de pulmoner arterlerin duvarlarında, *düşük-basınç reseptörleri* olarak adlandırılan gerim reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler, büyük sistemik arterlerin baroreseptör gerim reseptörlerine benzerler. Bu düşük-basınç reseptörleri, özellikle kan hacmindeki değişikliklere yanıt olarak oluşan arter basıncı değişikliklerini en az seviyeye indirmede önemli rol oynarlar. Örneğin, eğer bütün reseptörleri sağlam olan bir köpeğe 300 ml kan birdenbire verilirse, arter basıncı sadece 15 mm Hg kadar yükselir. *Arter baroreseptörlerinin* denevre edilmesi halinde, basınç 40 mm Hg kadar yükselir. Eğer *düşük-basınç reseptörleri* de denerve edilirse basınç yaklaşık 100 mm Hg yükselecektir.

Böylece, görüldüğü gibi pulmoner arter ve atriyumlardaki düşük-basınç reseptörleri sistemik arter basıncını algılamasalar da, dolaşımın düşük-basınç alanlarındaki hacim artışına bağlı eşzamanlı oluşan basınç artışlarını algılarlar. Baroreseptör refleks yanıtına paralel olarak ek refleksler meydana getirirler ve arter basıncının kontrolü için tüm refleks sistemini daha güçlü yaparlar.

Böbrekleri Aktive Eden Atriyum Refleksleri—"Hacim Refleksi". Atriyumlarm gerilmesi böbreklerin aferent arteriyollerinde belirgin refleks bir genişlemeye de sebep olur. Eşzamanlı olarak atriyumlardan hipotalamusa da iletilen sinyaller antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasını azaltırlar. Böbreklerdeki azalmış aferent arteriyol direnci, glomerül kapiller basıncının artmasına neden olarak böbrek tübülleri içine sıvı filtrasyonunu artırır. Antidiüretik hormonun azalması tübüllerden sıvı geri emilimini azaltır. Bu iki etkinin birlikteliği-glomerül filtrasyonunda artma ve sıvı geriemiliminde azalma-böbrekler yoluyla sıvı kaybını artırarak artmış kan hacmini normale doğru azaltır (Ayrıca Bölüm 19'da artmış kan

hacmi nedeniyle atriyumların gerilmesinin böbrekler üzerinde de hormonal bir etki başlattığı—*atriyal natriüretik peptit* serbestlenmesine—idrarla sıvı atılmasını daha da artırarak kan hacminin normale dönmesine yol açtığı anlatılacaktır).

Aşırı hacim artışından sonra kan hacminin normale döndürülmesini sağlamaya yönelik tüm bu mekanizmalar kan hacminin düzenleyicileri olduğu kadar dolaylı yoldan basınç düzenleyicileri olarak da görev yaparlar. Çünkü aşırı hacim kalp debisini artırarak arter basıncını artırır. Bu hacim refleks mekanizması daha sonra Bölüm 30'da kan hacminin diğer kontrol mekanizmaları ile birlikte yine tartışılacaktır.

Kalp Hızının Atriyum Refleksi Tarafından Kontrolü (Bainbridge Refleksi). Atriyumda basıncın artması kalp hızında bazen yüzde 75'e kadar varan oranlarda artışa yol açar. Bu artışın küçük bir kısmı, artmış atriyum hacminin doğrudan sinüs düğümünü germesine bağlıdır. Bölüm 10'da belirtildiği gibi böyle doğrudan gerim, kalp hızını ancak yüzde 15 oranında artırabilir. Kalp hızında buna ilave oluşan yüzde 40 ile yüzde 60'lık artış ise *Bainbridge refleksi* adı verilen sinirsel bir refleks sayesinde meydana gelir. Bainbridge refleksini meydana getiren atriyumlardaki gerim reseptörleri aferent sinyallerini vagus sinirleri aracılığıyla beynin medullasına iletirler. Daha sonra eferent uyarılar, vagal ve sempatik sinirler yoluyla kalp hızını ve kalbin kasılma gücünü artırmak üzere geriye dönerler. Böylece, bu refleks kanın venler, atriyumlar ve pulmoner dolaşımda göllenmesini önlemeye yardımcı olur.

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİN İSKEMİK YANITI—BEYİN KAN AKIMINDAKİ AZALMAYA YANIT OLARAK ARTER BASINCININ BEYNİN VAZOMOTOR MERKEZİ TARAFINDAN KONTROLÜ

Kan basıncının sinirsel kontrolünün büyük kısmı, tamamı beynin dışında perifer dolaşımında yerleşmiş bulunan baroreseptörler, kemoreseptörler ve düşük-basınç reseptörlerinden kaynaklanan reflekslerle sağlanır. Ancak beyin sapının alt kısmında bulunan vazomotor merkeze gelen kan akımı, bölgenin beslenmesini bozacak kadar azalırsa- yani *serebral iskemiye* yol açarsa- vazomotor merkezdeki vazokonstriktör ve kardiyoakselatör nöronlar iskemiye doğrudan yanıt vererek kuvvetli bir şekilde uyarılırlar. Bu uyarılmayla birlikte sistemik arter basıncı sıklıkla kalbin pompalayabileceği en üst seviyeye yükselir. Bu etkinin, yavaşlamış kan akımının beyin sapındaki vazomotor merkezden karbondioksidi uzaklaştırmada yetersiz kalması nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Vazomotor merkeze gelen kan akımı düşük düzeylerde olduğunda, buradaki yerel karbondioksit konsantrasyonu büyük ölçüde artar ve beynin medullasındaki sempatik vazomotor sinirsel kontrol bölgelerini çok güçlü olarak uyarır.

Laktik asidin ve diğer asit özelliğindeki maddelerin vazomotor merkezde birikimi gibi diğer sebeplerin bu belirgin uyarılmaya ve arter basıncında artışa katkıda bulunması da mümkündür. Serebral iskemiye yanıt olarak arter basıncındaki artışa *merkezi sinir sisteminin (MSS) iskemik yanıtı* adı verilir.

Vazomotor aktivitede iskeminin etkisi, ortalama arter basıncını büyük ölçüde artırır, bazen 10 dakika içinde 250 mm Hg'ya kadar yükseltebilir. *Yoğun serebral iskeminin neden olduğu sempatik vazokonstriksiyonun derecesi çoğu kez o kadar fazladır ki periferdeki damarların bazıları tamamen veya tama yakın olarak kapanırlar.* Örneğin, böbrekler, sıklıkla sempatik uyarılara yanıt olarak renal arteriyollerdeki daralma nedeniyle idrar yapımını tamamen durdururlar. Bu nedenle, *MSS'nin iskemik yanıtı tüm sempatik vazokonstriktör sistem aktivatörlerinin en güçlülerinden biridir.*

Arter Basıncının Düzenleyicisi Olarak MSS'nin İskemik Yanıtının Önemi. MSS'nin iskemik yanıtının güçlü yapısına rağmen arter basıncı normalin çok altına, 60 mm Hg ve altına düşmedikçe bu yanıt belirgin hale gelmez; basınç 15-20 mmHg'ya düştüğünde ise, en yüksek uyarılma düzeyine ulaşır. Bu nedenle, arter basıncını düzenleyen normal mekanizmalardan biri değildir. Bunun yerine temel olarak *beyne giden kan akımındaki azalma öldürücü düzeye yaklaştığında arter basıncında daha fazla düşmenin meydana gelmemesi için hızlı ve çok güçlü bir biçimde devreye giren bir acil basınç kontrol sistemi olarak çalışır.* Bu yanıt bazen basınç kontrol mekanizmasında "son-çare dayanağı" olarak isimlendirilir.

Beynin Etrafındaki Artmış Basınca Cushing Reaksiyonu. *Cushing reaksiyonu* MSS'nin iskemik cevabının özel bir tipidir ve kafatası boşluğu içinde beynin etrafında bulunan serebrospinal sıvının basıncının artması sonucunda oluşur. Örneğin, serebrospinal sıvı basıncı, arter basıncı ile aynı seviyeye ulaştığında, beyne gelen kan akımını kesebilecek kadar beyin arterlerini de sıkıştırarak bütün beyne baskı yapar. Bu arter basıncında yükselmeye yol açan bir MSS iskemik yanıtını başlatır. Arter basıncı serebrospinal sıvı basıncını aştığında kan tekrar beyin damarlarında akarak beyin iskemisini ortadan kaldırır. Normalde, kan basıncı serebrospinal sıvı basıncının hemen üzerinde bir seviyede yeni bir denge haline ulaşarak kanın beyne yeniden akmaya başlamasını sağlar. Cushing reaksiyonu, serebrospinal sıvı basıncının serebral arterlere baskı yapacak kadar artması halinde, beynin yaşamsal merkezlerini beslenmenin kaybından korumaya yardımcı olur.

ARTER BASINCININ SİNİRSEL KONTROLÜNÜN ÖZEL DURUMLARI

KALP DEBİSİ VE ARTER BASINCININ ARTIRILMASINDA İSKELET KASI SİNİRLERİNİN VE İSKELET KASLARININ ROLÜ

Dolaşımın en hızlı etki eden sinirsel kontrolü otonom sinir sistemi tarafından sağlanmakla birlikte, iskelet kası sinirlerinin ve iskelet kaslarının da dolaşımsal yanıtlarda önemli rol oynadığı en az iki durum aşağıda açıklanmıştır.

Abdominal Bası Refleksi. Bir baroreseptör veya kemoreseptör refleksi ortaya çıktığında, sinir sinyalleri eşzamanlı olarak iskelet sinirleri ile vücuttaki iskelet kaslarına, özellikle de karın kaslarına iletilir. Kas kasılması karındaki tüm venöz kan depolarını sıkıştırarak kanın abdominal damar yataklarından kalbe doğru yönelmesini sağlar. Sonuç olarak, kalbe pompalanmak üzere daha fazla miktarda kan sağlanmış olur. Bu yanıtın tümüne *abdominal bası refleksi* adı verilir. Bu refleksin dolaşıma etkisi, sempatik vazokonstriktör uyarıların venleri daraltıcı etkileriyle aynıdır: kalp debisi ve arter basıncında artışa yol açar. Abdominal bası refleksi olasılıkla geçmişte inanıldığından daha önemlidir. Çünkü iskelet kasları paralize olan kişilerin hipotansif ataklara normal insanlardan daha yatkın oldukları iyi bilinmektedir.

Egzersiz Sırasında İskelet Kaslarının Kasılmasının Sebep Olduğu Artmış Kalp Debisi ve Arter Basıncı. Egzersiz sırasında iskelet kasları kasıldığında tüm vücuttaki damarları sıkıştırırlar. Egzersize hazırlık sırasında bile kasların gerilmesi kaslardaki ve karındaki damarların sıkışmasına neden olur. Bu bası, periferdeki damarlardan kalbe ve akciğerlere doğru kanın yerini değiştirir ve böylece kalp debisi artar. Bu etki, bazen ağır egzersiz sırasında kalp debisinin beş ile yedi katına kadar artırılabilmesini sağlamada önemlidir. Kalp debisindeki artış egzersiz sırasında arter basıncının yükseltilmesinde önemli bir unsurdur; arter basıncını genellikle 100 mm Hg'lık normal bir ortalamadan 130-160 mm Hg'ya artırır.

ARTER BASINCINDAKİ SOLUNUM DALGALARI

Solunumun her döngüsü ile birlikte arter basıncı dalga şeklinde 4-6 mm Hg'lık yükselme ve alçalmalar göstererek arter basıncında *solunum dalgaları* oluşturur. Bu dalgalar, bazıları refleks niteliğinde olan birçok farklı etkiler sonucunda ortaya çıkar. Bunlar:

1. "Solunum sinyalleri"nin çoğu medullanın solunum merkezinden kaynaklanarak her bir solunum döngüsü ile vazomotor merkezin "içine yayılır".
2. Kişi her nefes aldığında göğüs boşluğu içindeki basınç normalden daha negatif hale gelir ve buna bağlı olarak göğüs boşluğundaki kan damarları genişler. Bu genişleme, sol kalbe dönen kan miktarında azalma meydana getirerek kalp debisinde ve arter basıncında bir an için azalmaya neden olur.
3. Göğüs damarlarında solunuma bağlı oluşan basınç değişiklikleri damarlardaki ve atriyumlardaki gerim reseptörlerinin uyarılmasına yol açabilir.

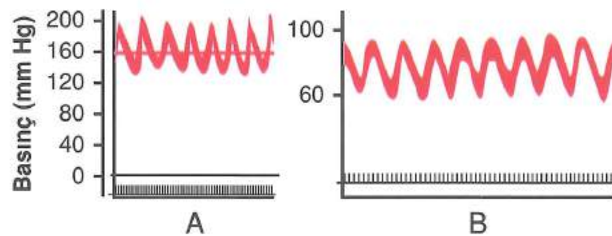
Solunuma bağlı basınç dalgalarını oluşturan tüm bu faktörler arasındaki ilişkiyi tam olarak incelemek zor olsa da, normal solunum sırasındaki net etki, genellikle soluk vermenin erken döneminde arter basıncında bir artış ve solunum döngüsünün geri kalan süresinde ise basınçta bir azalmadır. Derin soluma sırasında, kan basıncı her bir solunum döngüsü ile birlikte 20 mm Hg kadar yükselme ve azalma gösterebilir.

ARTER BASINCINDA "VAZOMOTOR" DALGALAR- BASINÇ REFLEKSİ KONTROL SİSTEMLERİNİN SALINIMLARI

Arter basıncının kaydı sırasında, sıklıkla solunumdan kaynaklanan küçük basınç dalgalarına ek olarak, solunum dalgalarına göre daha yavaş yükselip alçalan—zaman zaman 10 ile 40 mm Hg kadar büyük olabilen- biraz daha geniş dalgalar da görülmektedir. Her bir döngünün süresi anestezi verilmiş köpekte 26 saniye iken anestezi verilmemiş insanda 7 ile 10 saniye arasında değişkenlik gösterir. Bu dalgalara *vazomotor dalgalar* veya *"Mayer dalgaları"* denilmektedir. **Şekil 18-10**'da arter basıncındaki bu döngüsel yükselme ve düşüşleri gösteren bir kayıt görülmektedir.

Vazomotor dalgaların nedeni, bir kısmı aşağıda açıklanan bir veya daha fazla sayıdaki sinirsel basınç kontrol mekanizmasından oluşan "refleks salınım"dır.

Baroreseptör ve Kemoreseptör Reflekslerin Salınımı. Vazomotor dalgalar genellikle **Şekil 18-10*B***'de gösterilenden daha az yoğunlukta olmakla birlikte,



Şekil 18-10. A. MSS iskemik yanıtının salınımıyla oluşan vazomotor dalgalar. **B.** Baroreseptör refleksin salınımıyla oluşan vazomotor dalgalar.

deneysel basınç kayıtlarında sıklıkla görülmektedir. Temel olarak *baroreseptör refleksin* salınımları nedeniyle oluşurlar. Yani, baroreseptörlerin yüksek basınçla uyarılması ile sempatik sinir sistemi inhibe olur ve birkaç saniye sonra basıncı düşürür. Basıncın azalması daha sonra baroreseptörlerin uyarılmasını azaltır ve basıncın yüksek bir değere artırılması için vazomotor merkezin tekrar aktifleşmesini sağlar. Bu yanıt ani olarak oluşmaz, birkaç saniye gecikerek meydana gelir. Bu yüksek basınç yeni bir döngüyü başlatır ve salınımlar ardışık biçimde sürer.

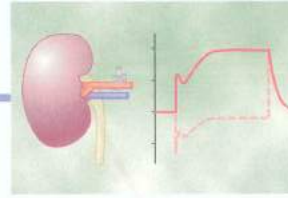
Kemoreseptör refleksi de benzer dalgalar oluşturmak üzere salınımlara neden olur. Bu refleks genellikle baroreseptör refleksi ile eşzamanlı olarak salınım gösterir. Arter basıncı 40 ile 80 mm Hg arasında iken kemoreseptör refleks olasılıkla vazomotor dalgaların oluşumunda ana rolü oynamaktadır. Çünkü basıncın bu düşük aralığında, dolaşımın kemoreseptör kontrolü güçlenir, buna karşın baroreseptör kontrolü zayıflar.

MSS'nin İskemik Yanıtının Salınımı. **Şekil 18-10*A***'daki kayıt MSS iskemik basınç kontrol mekanizmasının salınımlarından kaynaklanmıştır. Bu deneyde, serebrospinal sıvı basıncı 160 mm Hg'ya çıkartılmıştır. Bu durumda serebral damarlar sıkıştırılmış ve bu da basıncı 200 mm Hg'ya kadar ulaştıran MSS iskemik basınç yanıtını başlatmıştır. Arter basıncı böyle yüksek bir değere çıktığında, beyin iskemisi ortadan kalkmış ve sempatik sinir sistemi inaktive olmuştur. Sonuç olarak, arter basıncı hızla daha da düşük bir seviyeye inerek tekrar beyinde iskemiye yol açmıştır. İskemi, basınçta yeni bir yükselme oluşturmuştur. İskemi tekrar ortadan kalkmış ve basınç tekrar azalmıştır. Serebrospinal sıvı basıncı yüksek kaldığı sürece bu durum döngüsel olarak tekrarlamıştır.

Dolayısıyla, "geribildirim"in şiddeti yeterince kuvvetli olduğunda ve basınç reseptörünün eksitasyonu ile bunu takip eden basınç cevabı arasında bir gecikme varsa, herhangi bir refleks basınç kontrol mekanizması salınım gösterebilir. Vazomotor dalgalar, arter basıncını kontrol eden sinirsel reflekslerin mekanik ve elektriksel kontrol sistemleriyle aynı prensiplere uyduğunu göstermektedir. Örneğin, bir uçakta otomatik pilotun yönlendirme mekanizmasındaki geribildirimin "kazancı" çok büyük olursa ve yönlendirme mekanizmasının yanıt zamanında da bir gecikme söz konusu olursa, uçak düzgün bir şekilde uçmak yerine her iki yana salınım yapacaktır.

Kaynaklar

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.
DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.
Fadel PJ, Raven PB: Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. Exp Physiol 97:39, 2012.
Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 358:615, 2008.
Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7:335, 2006.
Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? Brain Res 1511: 126, 2013.
Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.
Jardine DL: Vasovagal syncope: new physiologic insights. Cardiol Clin 31:75, 2013.
Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record. Exp Physiol 91:27, 2006.
Kaufman MP: The exercise pressor reflex in animals. Exp Physiol 97:51, 2012.
Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. Circulation 105:2518, 2002.
Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. Hypertension 57:880, 2011.
Parati G, Esler M: The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 33:1058, 2012.
Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al: The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. Hypertension 61:5, 2013.
Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. Hypertension 50:6, 2007.
Seifer C: Carotid sinus syndrome. Cardiol Clin 31:111, 2013.
Stewart JM: Common syndromes of orthostatic intolerance. Pediatrics 131:968, 2013.
Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. Hypertension 48:1005, 2006.



BÖLÜM 19

Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolü ve Hipertansiyonda Böbreklerin Rolü: Arter Basıncının Düzenlenmesinde Entegre Sistem

Sempatik sinir sistemi, kısa-süreli arter kan basıncının düzenlenmesinde büyük bir rol oynar. Bölüm 18'de tartışıldığı gibi, sempatik sinir sistemi bunu öncelikle sinir sisteminin toplam perifer damar direnci ve kapasitansı üzerindeki etkisiyle olduğu kadar, kalbin pompalama yeteneğindeki etkisiyle de gerçekleştirir.

Vücut ayrıca arter basıncını haftalar ve aylar boyunca düzenlemek üzere güçlü mekanizmalara da sahiptir. Arter basıncının bu uzun süreli kontrolü, sıvı alımı ve kaybı arasındaki denge ile belirlenen vücut sıvı hacminin homeostazı ile yakından ilişkilidir. Yaşamın devamlılığı için, sıvı alımı ve kaybı hassas biçimde dengelenmiş olmalıdır. Bu denge, birçok sinirsel ve hormonal kontrolle ve tuz ve su atılmasını düzenleyen böbrekteki yerel kontrol sistemleriyle sağlanmaktadır. Bu bölümde, kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde baskın rol oynayan bu böbrek-vücut sıvı sistemlerini tartışacağız.

ARTER BASINCININ KONTROLÜNDE BÖBREK-VÜCUT SIVISI SİSTEMİ

Arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistemi yavaşça fakat kuvvetli bir şekilde etki gösterir. Eğer kan hacmi artar ve damar kapasitansı değişmez ise arter basıncı da artacaktır. Artan basınç daha sonra böbreklerden fazla hacmin atılmasına neden olur ve böylece basıncı normale geri döndürür.

Hayvanlar aleminin evrimsel gelişim tarihinde, basıncın kontrolünde rol alan bu böbrek-vücut sıvısı sistemi ilkel sistemler arasındadır. En ilkel omurgalılardan biri olan yılan balığı benzeri küçük bir balıkta bile bütünüyle çalışmaktadır. Bu hayvan düşük bir arter basıncına sahiptir; sadece 8 ile 14 mm Hg olan bu basınç neredeyse doğrudan kan hacmi ile orantılı olarak artar. Bu balık sürekli olarak deniz suyu içer. Emilerek kana karışan su, kan hacmini ve kan basıncını artırır. Ancak, basınç çok yükseldiğinde böbrek basitçe fazla hacmi idrar ile atarak basıncı normale döndürür. Basınç düşük olduğunda, böbrek alınan sıvıdan daha azını atar. Böylece, balığın su içmeye devam etmesiyle hücredışı sıvı hacmi, kan hacmi ve basınç tekrar yüksek seviyelere ulaşır.

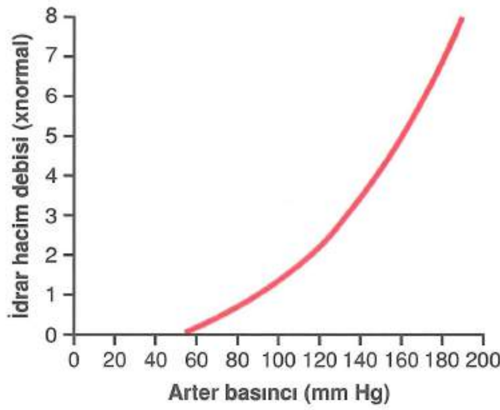
Basıncın kontrolünde rol alan bu ilkel mekanizma çağlar boyunca varlığını aynen bu balıktaki şekliyle sürdürmüştür. İnsanlarda da, böbreklerden su ve tuz atımı tıpkı bu balıkta olduğu gibi basınç değişikliklerine duyarlıdır. İnsanda arter basıncında meydana gelen sadece birkaç mm Hg'lık artış böbreklerden su ve tuz atılmasını ikiye katlayabilir. Suyun basınca bağlı atılmasına *basınç diürezi*, tuzun atılmasına ise *basınç natriürezi* adı verilir.

İnsanda arter basıncı kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistemi, yılan balığı benzeri balıkta olduğu gibi, arter basıncının uzun süreli kontrolünün temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Ancak evrimin değişik dönemleri boyunca sisteme birçok değişikliğin eklenmesi, kontrol işlevini çok daha mükemmel hale getirmiştir. Özellikle önemli değişikliklerden biri, daha sonra tartışılacak olan renin-anjiyotensin mekanizmasının sisteme eklenmesidir.

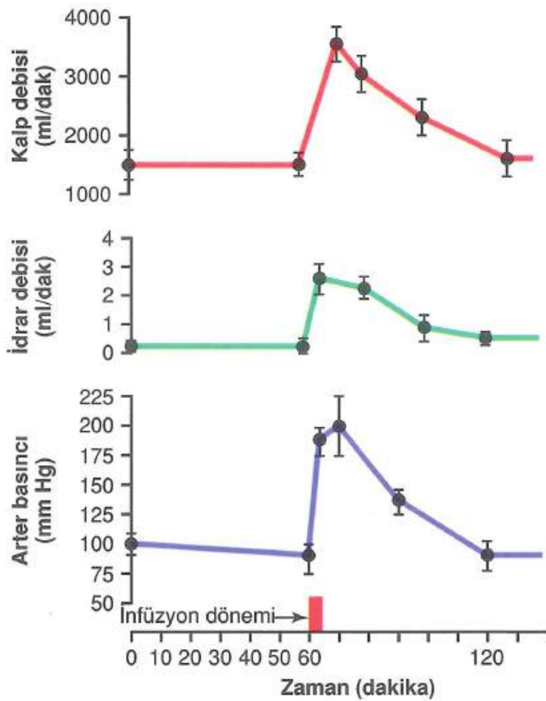
ARTER BASINCI KONTROLÜNÜN TEMEL MEKANİZMALARINDAN BASINÇ DİÜREZİNİN NİCEL OLARAK İNCELENMESİ

Şekil 19-1 izole edilmiş böbrekte değişik arter basıncı düzeylerinin atılan idrar hacmi üzerine yaklaşık ortalama etkilerini ve basınç arttıkça atılan idrar hacminin önemli oranda arttığını göstermektedir. Böbrekten bu artmış idrar atımı *basınç diürezi* adı verilen olaydır. Şekildeki eğri, *böbrek idrar debisi eğrisi* ya da *böbrek fonksiyon eğrisi* adını alır. İnsanda 50 mm Hg'lık bir arter basıncında idrar atımı esas olarak 0'dır. 100 mm Hg basınçta idrar atımı normal seviyede, 200 mm Hg'da ise normalin altı ile sekiz katı kadardır. Dahası, yüksek basınç sadece atılan idrar hacmini artırmakla kalmayıp sodyum atılmasını da benzer oranlarda artırır. Bu olaya *basınç natriürezi* adı verilir.

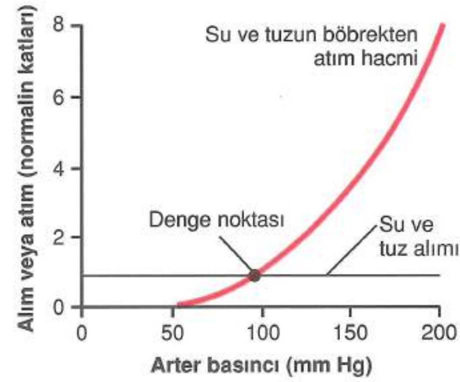
Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sisteminin Etkinliğini Gösteren Bir Deney. Şekil 19-2 kan basıncını kontrol eden tüm sinirsel refleks mekanizmalarının bloke edildiği köpekler üzerinde yapılmış bir deneyin sonuçlarını göstermektedir. Daha sonra arter basıncı 400 ml civarında kanın ven içine infüzyonuyla ani olarak yükseltilmiştir. Kalp debisinin hızla normal seviyenin yaklaşık iki katına çıkışına ve ortalama arter basıncının istirahat seviyesinin 115 mm



Şekil 19-1. Perfüze edilen izole böbrekte ölçülen tipik bir idrar debisi eğrisi. Şekilde arter basıncı normalin üzerine yükseldiğinde ortaya çıkan basınç diürezi görülmektedir.



Şekil 19-2. Sinirsel basınç kontrol mekanizmalarının bloke edildiği köpeklerde kan hacminin artmasıyla kalp debisi, idrar debisi ve arter basıncındaki artışlar. Şekilde bir saat süresince idrarla sıvı kaybından sonra arter basıncının normale dönüşü gösterilmektedir. *(Dr. Wiliam Dobbs'un izniyle)*



Şekil 19-3. Böbrek debisi eğrisi ile su ve tuz alım eğrisi eşitlenerek yapılan arter basıncı düzenlenmesinin değerlendirilmesi. Denge noktası, arter basıncının ayarlanacağı seviyeyi göstermektedir (Alım sonrası vücuttan böbrek dışı yollardan kaybedilmiş olan az miktardaki su ve tuz, bu şekilde ve bu bölümdeki benzer şekillerde ihmal edilmiştir).

Hg üstüne yani 205 mm Hg'ya yükselişine dikkat ediniz. Ortadaki eğride bu artan arter basıncının idrar debisi üzerine olan etkisi görülmektedir. Bu etkiye bağlı olarak idrar debisi 12 kat artış göstermektedir. İdrarda bu büyük çaplı sıvı kaybı ile beraber hem kalp debisi hem de arter basıncı takip eden saat içerisinde normale dönmüştür. Bu deneyden görülebileceği gibi, yüksek arter basıncına cevap olarak böbreklerin büyük miktarda sıvı hacmini vücuttan uzaklaştırabilme ve böylece arter basıncını normale döndürme yeteneği büyüktür.

Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesinde Neredeyse Sonsuza Yakın Geribildirim Kazancı Sağlar. **Şekil 19-3**'de arter basıncının böbrek-vücut sıvısı sistemi ile kontrolünün analizinde kullanılabilecek çizimsel bir yöntem gösterilmiştir. Bu analiz, birbirini kesen iki ayrı eğriye dayanmaktadır: (1) Artan arter basıncına yanıt olarak su ve tuzun böbreklerden atılma eğrisi. Bu eğri **Şekil 19-1**'de gösterilen idrar debisi eğrisi ile aynıdır ve (2) net su ve tuz alımını gösteren çizgi.

Uzun bir dönem boyunca su ve tuz atılması, alıma eşit olmak zorundadır. **Şekil 19-3**'de atımın alım ile eşit olduğu tek yer, *denge noktası* adını alan her iki eğrinin kesiştiği noktadır. Şimdi, arter basıncı denge noktasının üstüne çıktığında ya da altına düştüğünde ne olacağını görelim.

Önce arter basıncının 150 mm Hg'ya çıktığını varsayalım. Bu seviyede böbrekten atılan su ve tuz, alımdan yaklaşık 3 kat daha fazladır. Böylece vücut sıvı kaybeder; kan hacmi azalır ve arter basıncı düşer. Dahası, sıvının bu "negatif denge" hali, basınç *tam denge noktasına dönene kadar* kesinlikle sona ermeyecektir. Gerçekten de, arter basıncında denge noktasına göre birkaç mm Hg'lık bir artış olması halinde bile, su ve tuz atılması alımdan hafifçe daha fazladır ve böylece *basınç tam denge noktasına dönene kadar* azalmaya devam eder.

Arter basıncı denge noktasının altına düştüğünde su ve tuz alımı atılandan fazla olur. Böylece vücut sıvı hacmi çoğalır, kan hacmi artar ve arter basıncı bir kez daha denge noktasına dönene kadar yükselir. Arter basıncının *daima bu denge noktasına dönüşü,* arter basıncının böbrek-vücut sıvısı mekanizması ile kontrolündeki *sonsuza yakın geribildirim kazancı ilkesidir.*

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesini Belirleyen İki Faktör. **Şekil 19-3**'te uzun süreli arter basıncı seviyesini düzenleyen iki temel uzun dönemli faktör de görülmektedir.

(1) Su ve tuzun böbreklerden atılmasını ve (2) su ve tuz alımını temsil eden iki eğri, **Şekil 19-3**'te gösterildiği gibi kaldığı sürece, ortalama arter basıncı düzeyi sonuçta bu şekildeki denge noktasında yani 100 mm Hg'da bulunacaktır. Denge noktası değeri olan 100 mm Hg'yı değiştirmek için sadece iki yol bulunmaktadır. Bunlardan ilki, su ve tuz için böbrek debisi eğrisini kaydırmak, diğeri ise su ve tuz alımı çizgisinin seviyesini değiştirmektir. Böylece, basitçe ifade etmek gerekirse arter basıncı düzeyini uzun süreli etkileyen iki belirleyici faktör şunlardır:

1. Su ve tuz için böbrek debisi eğrisinin kayma derecesi
2. Su ve tuz alımının seviyesi

Bu iki faktörün arter basıncının kontrolündeki işlevleri **Şekil 19-4**'de gösterilmiştir. Şeklin *A* bölümünde böbreklere ait bir anormallik, böbrek debisi eğrisini basıncı 50 mm Hg kadar yükseltecek yönde (sağa) kaydırmıştır. Bu durumda denge noktasının da normalden 50 mm Hg daha yükseğe kaydığına dikkat ediniz. Bu nedenle, böbrek debisi eğrisi yeni bir basınç seviyesine kaydığında arter basıncının da onu birkaç gün içinde izleyeceği söylenebilir.

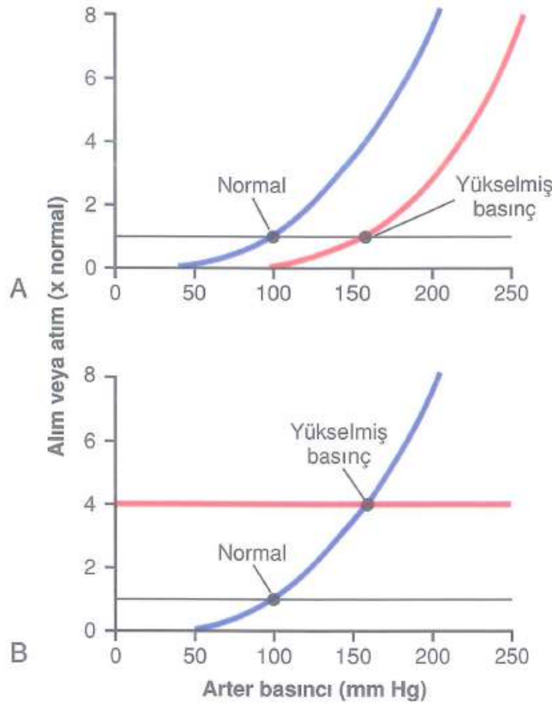
Şekil 19-4'ün ***B*** bölümünde su ve tuz alımı düzeyinde meydana gelen değişikliğin arter basıncını nasıl değiştirebileceği gösterilmiştir. Bu durumda alım dört kez artmış, denge noktası da 160 mm Hg'ya, yani normal düzeyin 60 mm Hg üzerine çıkacak şekilde kaymıştır. Bunun aksine, alım düzeyindeki bir azalma arter basıncını düşürecektir.

Böylece, *uzun süreli arter basıncının temel belirleyici faktörlerinin biri ya da her ikisini* yani su ve tuz alım seviyesini ya da böbrek fonksiyon eğrisinin basınç ekseni boyunca kayma derecesini değiştirmeden, *uzun süreli ortalama arter basıncını değiştirerek* yeni bir değere oturtmak mümkün değildir. Bu faktörlerden bir tanesi değişecek olursa arter basıncının yeni bir seviyeye ayarlandığı görülecektir. Bu yeni arter basıncı her iki yeni eğrinin birbiriyle kesiştiği basınç seviyesi olacaktır.

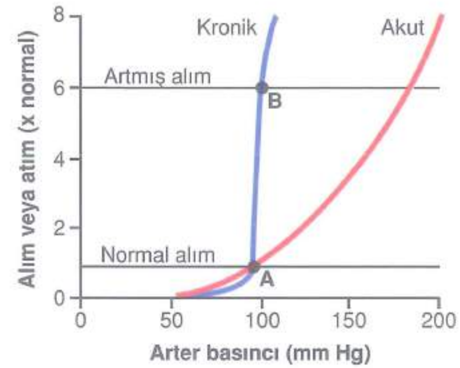
Ancak, bir sonraki bölümde tartışıldığı şekilde birçok insanda böbrek fonksiyon eğrisi **Şekil 19-4**'de gösterilenden daha diktir ve tuz alımındaki değişiklikler arter basıncı üzerine ılımlı bir etkiye sahiptir.

Kronik Böbrek Debisi Eğrisi Akut Eğriden Daha Diktir. Basınç natriürezinin (ve basınç diürezinin) önemli bir özelliği, arter basıncındaki günler ya da aylar boyunca süren kronik değişikliklerin su ve tuzun böbrekten atılmasını basınçtaki akut değişikliklerden çok daha fazla etkilemesidir (**Şekil 19-5**). Böylece, böbrekler normal olarak işlev gördüğünde, *kronik böbrek debisi eğrisi* akut eğriden daha diktir.

Arter basıncındaki kronik artışların idrar debisini güçlü şekilde etkilemesinin nedeni artmış basıncın hem atımı artırmak için böbrekte doğrudan hemodinamik etkiler göstermesine, hem de kan basıncı arttığında oluşan sinirsel ve hormonal değişikliklerin aracı olduğu dolaylı etkilerine bağlıdır. Örneğin, artmış arter basıncı, suyun ve tuzun



Şekil 19-4. Arter basıncının yükseltilebileceği iki yol: **A,** böbrek debisi eğrisinin sağa, daha yüksek basınç düzeyine kayması veya **B,** su ve tuz alım düzeyinin artırılması.



Şekil 19-5. Akut ve kronik böbrek debisi eğrileri. Normal durumlarda su ve tuzun böbrekten atılması alınan miktarlarına eşittir. *A* ve *B* noktaları, arter basıncının uzun süreli düzenlenmesinde tuz alımının sırasıyla normal ya da normalin altı katı olduğundaki denge noktalarını göstermektedir. Kronik böbrek debisi eğrisinin dikliği nedeniyle tuz alımındaki artış arter basıncında sadece çok az değişikliklere neden olur. Böbrek işlevi bozulmuş kişilerde böbrek debisi eğrisinin dikliği akut eğrininkine benzeyecek şekilde azalabilir ve bu durum arter basıncının tuz alımındaki değişikliklere duyarlılığını artırması ile sonuçlanır.

böbreklerden atılmasını azaltan sempatik sinir sisteminin ve anjiyotensin II ve aldosteron gibi hormonların aktivitesini düşürür. Böylece, arter basıncındaki kronik artışlar sırasında, bu *antinatriüretik* sistemlerin aktivitesindeki azalma, basınç natriürezinin ve diürezinin suyun ve tuzun atılmasını artırıcı etkinliğini daha da yükseltir (daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 28 ve 30).

Bunun aksine, kan basıncı düştüğünde sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi ve antinatriüretik hormonların üretiminin artması, azalmış basıncın doğrudan böbrekten su ve tuz atılmasını azaltıcı etkisini kuvvetlendirir. Basıncın böbrekler üzerine olan doğrudan etkileri ve sempatik sinir sistemi ve çeşitli hormon sistemleri üzerindeki dolaylı etkilerinin birlikteliği, arter basıncı ve vücut sıvı hacimlerinin uzun süreli kontrolünde basınç natriürezi ve diürezini çok güçlü hale getirir.

Basınç natriürezi üzerine sinirsel ve hormonal etkilerin önemi özellikle sodyum alımındaki kronik değişikliklerde ortaya çıkmaktadır. Eğer böbrekler, sinir sistemi ve hormonal mekanizmalar normal olarak işlev görüyorlarsa, su ve tuz alımındaki normalin altı katı kadar kronik artışlar genellikle arter basıncında sadece küçük artışlara neden olur. Eğrideki kan basıncı için B denge noktasının normal tuz alımındaki denge noktası olan A noktası ile neredeyse aynı olduğuna dikkat ediniz. Diğer taraftan, su ve tuz alımının normalin altıda biri kadar düşük bir miktarda olması bile tipik olarak arter basıncı üzerine çok az ekilidir. Sonuçta, tuz alımındaki büyük değişimlerin kan basıncını birkaç mm Hg'dan fazla değiştirmemesi nedeniyle birçok insan için *tuza duyarsız* denir.

Böbreğinde hasar olan ya da anjiyotensin II veya aldosteron gibi antinatriüretik hormonların fazla salgılandığı kişiler **Şekil 19-5**'te gösterilen akut eğriye benzeyen azalmış böbrek debisi eğrisine sahip olan *tuza duyarlı* kişiler olabilir. Bu durumlarda, tuz alımında orta derecede artışlar bile arter basıncında anlamlı artışlara neden olabilir.

İşlevsel nefronların böbrek hasarı nedeniyle azalması ve anjiyotensin II veya aldosteron gibi antinatriüretik hormonların fazla üretilmesi, kan basıncının tuza duyarlı olmasına neden olan bu faktörlerden bazılarıdır. Örneğin, böbrek kütlesinin cerrahi olarak azaltılması ya da hipertansiyon, diyabet ve çeşitli böbrek hastalıkları nedeniyle oluşan böbrek hasarlarının tamamı kan basıncının tuz alımındaki değişikliklere daha duyarlı olmasına neden olur. Bu durumlarda, su ve tuzun alımı ve atımı arasındaki dengenin sağlanmasında böbrekten atımı yeterli miktarda artırmak için arter basıncında normalden daha fazla artışlara ihtiyaç vardır.

Birkaç yıl süren uzun dönem yüksek tuz alımının gerçekten böbreklerde hasar oluşturabileceğine ve sonunda kan basıncını daha fazla tuza duyarlı hale getirebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda kan basıncının tuza duyarlılığını bu bölümde daha sonra tartışacağız.

Sıvı Alımı ve Böbrek İşlevinin Değişmediği Durumlarda Artmış Toplam Perifer Direncinin Uzun Süreli Arter Basıncı Düzeyine Etkisiz Olması

Şimdi okuyucular için arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı mekanizmasını gerçekten anlayıp anlamadıklarını görme fırsatı çıkmaktadır. Arter basıncının hesaplanmasında kullanılan, *arter basıncı kalp debisi ile toplam perifer direncinin çarpımıdır* şeklindeki temel denklem hatırlanacak olursa, toplam perifer direncinde artışın arter basıncını artırdığı açık olarak görülecektir. Gerçekten de, *toplam perifer direnci akut olarak artarsa arter basıncı da ani olarak yükselecektir*. Ancak böbrek işlevleri normal olarak devam ediyorsa arter basıncındaki akut artış devam etmez; arter basıncı yaklaşık bir gün içinde normale döner. Bunun sebebi ne olabilir?

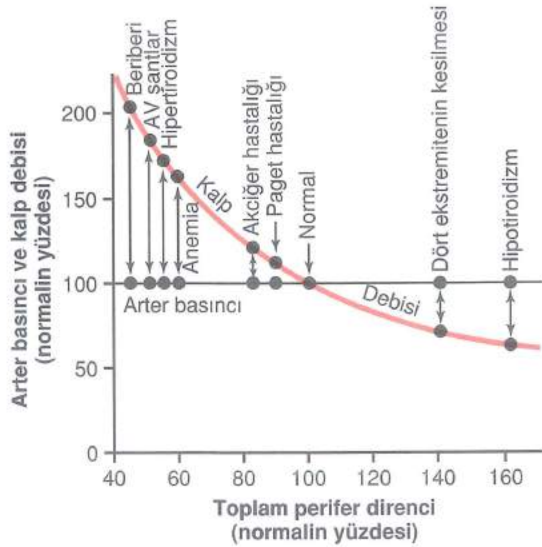
Bunun nedeni, böbrekler dışında kalan tüm vücut bölgelerindeki artan damar direncinin kan basıncı kontrolünde *böbreklerce belirlenen denge noktasını değiştirmemesidir* (**Şekil 19-3** ve **19-4**'e yeniden bakınız). Bu durumda böbrekler yüksek arter basıncına derhal basınç diürezi ve basınç natriürezi ile yanıt verirler. Saatler içinde vücuttan yüksek miktarlarda su ve tuz atılır ve bu durum arter basıncı denge noktasındaki basınç seviyesine düşene kadar sürer. Bu noktada kan basıncı normale döner ve hücredışı sıvı hacmi ve kan hacmi normalin altına düşer.

Böbrek işlevleri normal olduğunda, toplam perifer direncindeki değişikliklerin arter basıncını uzun dönemde etkilemeyişi ile ilgili ilkenin kanıtlanması için **Şekil 19-6** dikkatlice incelenmelidir. Şekilde, *uzun süreli toplam perifer direncinin* normalin çok üstünde ya da altında bulunduğu, ancak böbreklerden su ve tuz atılmasının normal olduğu çeşitli klinik durumlarda yaklaşık kalp debileri ve arter basınçları gösterilmiştir. Bütün bu farklı klinik durumlarda arter basıncının normal olduğuna dikkat ediniz.

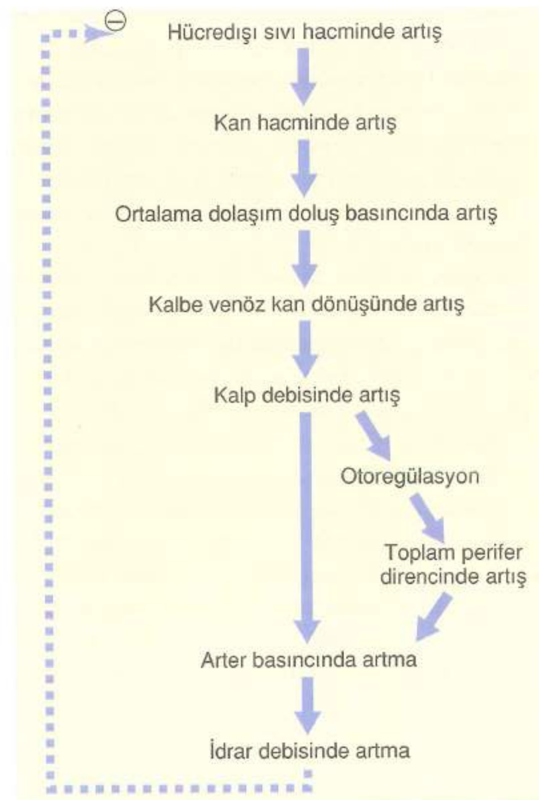
Tartışmamızın bu noktasında çok dikkat edilmesi gereken bir nokta, toplam perifer direnci arttığında aynı zamanda *böbrekiçi damarlarda da direncin arttığı* ve bunun böbrek işlevini değiştirdiği ve böylece **Şekil 19-4*A***'da gösterildiği gibi böbrek fonksiyon eğrisini daha yüksek bir basınç seviyesine taşıyarak hipertansiyona neden olduğudur. Bu konuyla ilgili bir örneği bölüm içinde daha sonra vazokonstriktör mekanizmalar ile ortaya çıkan hipertansiyon konusunu tartışırken göreceğiz. Ancak, bu durumda hipertansiyonun altında yatan neden *toplam perifer direncindeki artış değil, böbrek direncindeki artıştır* ki bu önemli bir farklılıktır.

Sıvı Hacmindeki Artış Arter Basıncını, Kalp Debisini veya Toplam Perifer Direncini Artırarak Yükseltir

Eğer damar kapasitesi eşzamanlı olarak artmıyorsa hücredışı sıvı hacmindeki artışın arter basıncını yükseltebilme



Şekil 19-6. Farklı klinik bozukluklarda, toplam perifer direnci ile arter basıncı ve kalp debisinin uzun süreli düzeyleri arasındaki ilişkiler. Bu koşullarda böbreklerin işlevleri normaldir. Şekilde toplam perifer direnci değişiminin kalp debisini eşit miktarda fakat zıt yönde değiştirdiğine, ancak tüm durumlarda arter basıncı üzerine etkisi bulunmadığına dikkat ediniz. AV, arteriyovenöz. *(Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, WB Saunders Company, 1980'den değiştirilerek).*



Şekil 19-7. Hücredışı sıvı hacmindeki artışın arter basıncını yükseltmesindeki olaylar dizisi. Kalp debisindeki artışın arter basıncını hem *doğrudan*, hem de toplam perifer direncini artırma yoluyla *dolaylı* olarak yükselttiğine dikkat ediniz.

mekanizması **Şekil 19-7**'de gösterilmiştir. Burada birbirini izleyen olaylar (1) hücredışı sıvı hacminde artış, (2) bunun kan hacmini artırması, (3) sonuçta dolaşımın ortalama doluş basıncının artması, (4) böylece kalbe dönen venöz kan miktarında artma, (5) bunun kalp debisini artırması ve (6) buna bağlı olarak arter basıncının artması şeklindedir. Armış arter basıncı böbrek işlevi normal olduğu sürece suyun ve tuzun böbrekten atılmasını artırır ve hücredışı sıvı hacmini normale yakın bir değere döndürebilir.

Bu şemada özellikle kalp debisindeki artışın arter basıncını iki farklı şekilde yükseltebileceğine dikkat ediniz. Bunlardan biri, artmış kalp debisinin basıncı doğrudan artırıcı etkisi, diğeri ise kan akımının *otoregülasyonu* ile toplam perifer damar direncinin artması sonucunda oluşan dolaylı bir etkidir. İkinci etki aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Bölüm 17'ye geri dönecek olursak, doku kan akımı arttığında dokudaki damarların kasılarak kan akımını normal seviyesine döndürdüğünü hatırlayacağız. Bu olaya dokunun kendi kan akımını kendisinin düzenlediğini belirtir şekilde basitçe "otoregülasyon" adı verilir. Artmış kan hacmi kalp debisini artırdığında tüm dokulara giden kan akımında artış olur. Bunun sonucunda bu düzenleyici mekanizma ile tüm vücuttaki kan damarları kasılır ve bu da toplam perifer direncini artırır.

Son olarak, arter basıncı *kalp debisi ile toplam perifer direncinin* çarpımına eşit olduğundan, otoregülasyon mekanizması sonucunda toplam perifer direncinde meydana gelecek ikincil bir artış arter basıncının yükselmesine büyük ölçüde katkıda bulunur. Örneğin, kalp debisinde meydana gelecek yüzde 5-10'luk bir artış normal ortalama arter basıncı olan 100 mm Hg'yı 150 mm Hg'ya kadar artırabilir. Aslında, kalp debisindeki hafif artış çoğunlukla ölçülemez.

Arter Basıncının Düzenlenmesinde Böbrek-Vücut Sıvısı Sisteminde Tuzun (NaCl) Önemi

Buraya kadar tartışılanlar arter basıncının düzenlenmesinde hacmin önemini vurgulamışsa da deneysel çalışmalar arter basıncının yükselmesinde tuz alımındaki artışın su alımındaki artışa oranla daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun nedeni saf suyun emilir emilmez böbreklerden kolaylıkla atılmasına karşın tuzun aynı kolaylıkta atılamamasıdır. Tuz vücutta biriktikçe dolaylı olarak iki temel nedenle hücredışı sıvıyı artırmaktadır:

1. Hücredışı sıvıda fazla miktarda tuz bulunduğunda sıvının ozmolalitesi artar ve bu da beyindeki susama merkezini uyararak hücredışı tuz konsantrasyonunu normale çekmek için kişinin fazla miktarda su içmesine yol açar. Bu da hücredışı sıvı hacmini artırır.

2. Hücredışı sıvıdaki fazla tuz nedeniyle ozmolalitedeki artış hipotalamus-arka hipofiz salgı mekanizmasını da uyararak *antidiüretik hormon* salgılanmasını artırır (Bu mekanizma Bölüm 29'da tartışılmıştır). Antidiüretik hormon böbrek tübül sıvısından yüksek miktarlarda suyun geri emilimine neden olur; böylece idrar miktarı azalırken hücredışı sıvı hacmi artar.

Bu önemli etkiler nedeniyle vücutta biriken tuz miktarı hücredışı sıvının hacmini belirleyen ana faktördür. Hücredışı sıvının ve kanın hacminde meydana gelen küçük artışların bile, eşzamanlı olarak damar kapasitesi artmadığı sürece, arter basıncını oldukça fazla artırabilmesi nedeniyle, vücutta az miktarda bile olsa tuzun fazladan birikmesi arter basıncında kayda değer yükselmelere neden olabilir. Ancak bu durum fazla tuz birikmesinin kan hacmini artırdığında ve damar kapasitesinin eşzamanlı olarak artmadığında doğrudur. Daha önce tartışıldığı gibi, tuz alımındaki artış böbrek işlevinde bozulma olmadığında ya da antidiüretik hormonların aşırı miktarlarda oluşmadığı durumlarda genellikle arter basıncını çok fazla artırmaz. Çünkü, böbrekler fazla tuzu hızla atarlar ve kan hacmi pek de değişmez.

KRONİK HİPERTANSİYON (YÜKSEK KAN BASINCI) BÖBREK FONKSİYONLARINDA BOZULMAYA BAĞLIDIR

Bir kişide *hipertansiyon* (ya da "yüksek kan basıncı") bulunduğu söylendiğinde bu, o kişinin *ortalama arter basıncının* normal kabul edilen seviyenin üzerinde olduğunu belirtmektedir. İstirahat sırasında 110 mm Hg'dan yüksek bir *ortalama* arter basıncı değeri (normali yaklaşık 90 mm Hg civarındadır) hipertansif bir değer olarak kabul edilir. Bu derecede bir *ortalama* basınç, *diyastolik* arter basıncı 90 mm Hg ve *sistolik* arter basıncı 135 mm Hg'nin üzerinde olursa ortaya çıkmaktadır. Ciddi hipertansiyonlu kişilerde *ortalama* arter basıncı 150 ile 170 mm Hg kadar olabilir. Bu durumda *diyastolik* basınç 130 mm Hg ve *sistolik* basınç 250 mm Hg kadar yüksek olabilir.

Arter basıncında orta dereceli artış bile yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Yüksek basınç söz konusu olduğunda (normalin yüzde 50'si veya daha fazlası kadar yüksek ortalama arter basıncı) kişinin uygun tedavi görmediği durumda, birkaç yıldan fazla yaşaması mümkün olmamaktadır. Hipertansiyonun ölüme neden olan etkileri başlıca üç yolla meydana gelir:

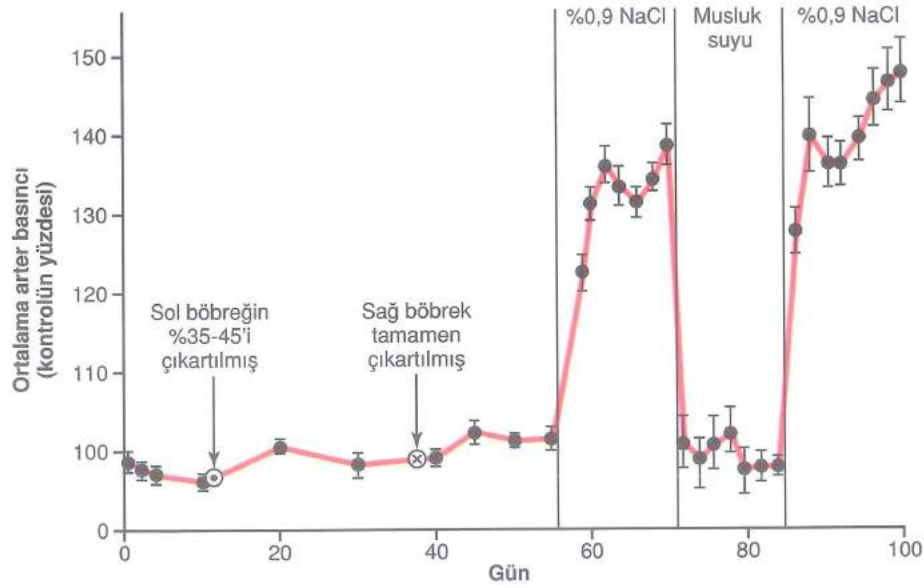
1. Kalp yükünün artması erken devrede kalp yetmezliğine ve koroner kalp hastalığına yol açar ve bu da sıklıkla kalp krizine bağlı ölüm ile sonuçlanır.
2. Yüksek basınç sıklıkla beyinde bulunan ana damarlardan birinde hasara ve bunu takiben önemli beyin bölgelerinin ölümü sonucunda *serebral infarktüse* neden olur. Klinikte bu durum "inme" olarak adlandırılır. Beynin etkilenen bölümüne bağlı olarak inme ölüme ya da paralizi, bunama, körlük veya diğer çeşitli ciddi beyin bozukluklarına neden olabilir.
3. Yüksek basınç hemen her zaman böbreklerde çok odaklı kanamalara neden olur; bu da birçok bölgede böbrek hasarına ve sonuçta böbrek yetmezliği, üremi ve ölüme yol açar.

"Hacim-yükleme tipi hipertansiyon" şeklinde adlandırılan bir tip hipertansiyondan alınan dersler, böbrek-vücut sıvısı hacim mekanizmasının arter basıncının düzenlenmesindeki öneminin anlaşılmasında hayati değere sahiptir. Hacim-yükleme tipi hipertansiyon, vücutta fazla hücredışı sıvının birikimine bağlı olan hipertansiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu konuda bazı örnekler aşağıdadır.

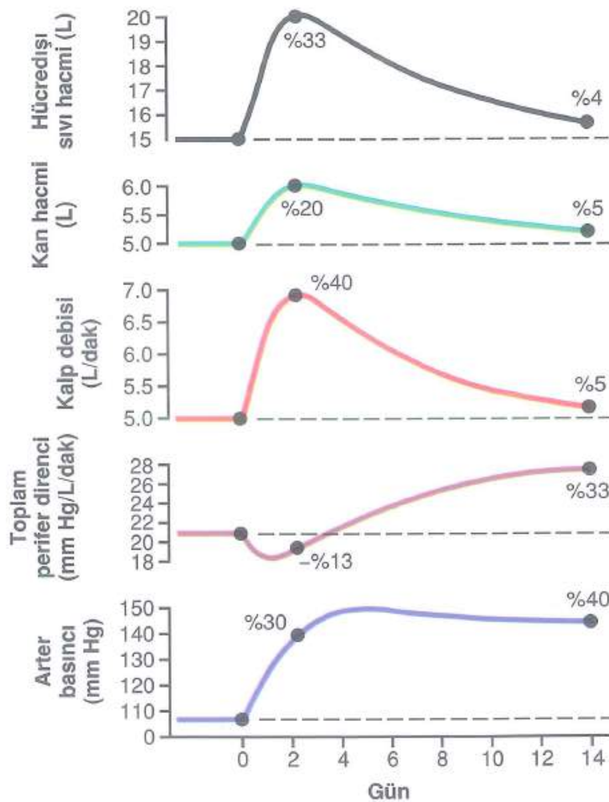
Böbrek Kütlesinde Azalma ile Birlikte Tuz Alımında Artışın Neden Olduğu Deneysel Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyon. **Şekil 19-8**'de böbrek kütlesinin yüzde 70'i çıkartılmış bir grup köpekte hacim-yükleme tipi hipertansiyonu açıklayan tipik bir deney gösterilmektedir. Eğri üzerindeki daire içine alınmış birinci noktada bir böbreğin iki kutbu çıkartılmış, daire içine alınmış ikinci noktada ise karşı böbrek tamamen alınmış ve hayvanda normal böbrek kütlesinin ancak yüzde 30'u bırakılmıştır. Bu kadar büyük bir kütlenin çıkartılmasının arter basıncını ortalama olarak ancak 6 mm Hg kadar artırdığına dikkat ediniz. Daha sonra köpeklere normal su yerine tuz eriyiği içirilmiştir. Tuz eriyiği susuzluk hissini gidermediğinden köpekler normal hacmin iki ile dört katı kadar sıvı almışlar ve birkaç gün içinde ortalama arter basınçları normalin yaklaşık 40 mm Hg üzerine yükselmiştir. İki hafta sonra köpeklerin tuz eriyiği yerine tekrar musluk suyu içmelerine izin verilmiş ve basınç iki gün içinde normale dönmüştür. Son olarak, deneyin sonunda köpeklere yeniden tuz eriyiği içirilmiş ve bu kez basınç çok daha hızlı bir şekilde yüksek bir seviyeye ulaşarak hacim-yükleme tipi hipertansiyonu tekrar sergilemiştir.

Uzun süreli arter basıncı düzenlenmesinde belirleyici olan faktörlere tekrar dikkat edildiğinde, **Şekil 19-8**'de gösterilen hacim-yükleme deneyinde hipertansiyonun neden ortaya çıktığı açıktır. Öncelikle böbrek kütlesinin normalin yüzde 30'una düşürülmesi böbreklerin tuz ve su atma yeteneğini önemli oranda azaltmıştır. Dolayısıyla, vücutta tuz ve su birikmiş ve birkaç gün içinde fazla alınan tuzun ve suyun yeteri kadar atılabilmesi için arter basıncı yükseltilmiştir.

Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyonun Gelişimi Sırasında Dolaşım İşlevinde Oluşan Değişiklikler Dizisi. Hacim-yükleme tipi hipertansiyonun ilerleyici gelişimi sırasında meydana gelen dolaşım işlevlerindeki değişikliklerin incelenmesi özellikle öğreticidir. **Şekil 19-9**'da bu değişiklikler gösterilmektedir. Şekilde "0." gün olarak işaretlenen noktadan bir hafta kadar önce böbrek kütlesi normalin yüzde 30'u kadar azaltılmıştır. Bu noktada tuz ve su alımı yaklaşık normalin altı katı



Şekil 19-8. Böbrek dokusunun yüzde 70'i çıkartılmış köpeklere su yerine yüzde 0,9'luk tuz eriyiği içirilmesinin arter basıncı üzerine etkisi *(Langston JB, Guyton AC, Douglas BH ve ark.: Circ Res 12:508, 1963'den değiştirilerek. American Heart Association, Inc. izniyle).*



Şekil 19-9. *Hacim-yükleme tipi hipertansiyonda* ilk birkaç hafta içinde dolaşım sisteminin önemli parametrelerinde görülen ilerleyici değişiklikler. Özellikle kalp debisindeki artışın hipertansiyonun temel nedenini oluşturduğuna dikkat ediniz. Bunu izleyen dönemde, otoregülasyon mekanizması kalp debisini hemen hemen normale döndürürken toplam perifer direncinde ikincil bir artış meydana getirir. *(Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980'den değiştirilerek.)).*

kadar artmış ve sonra da bu yüksek seviyede devam etmiştir. Akut olarak gelişen etki, hücredışı sıvı hacminin, kan hacminin ve kalp debisinin normalin yüzde 20 ile 40'ı kadar artmasıdır. Eşzamanlı olarak arter basıncı, başlangıçta sıvı hacmi ve kalp debisi kadar olmasa da artmaya başlamıştır. Basınçtaki bu yavaş artışın nedeni başlangıçta *düşüş* gösteren toplam perifer direnci eğrisi incelenerek anlaşılabilir. Bu düşüş Bölüm 18'de tartışılan baroreseptör mekanizmasının basınç artışımı geçici olarak azaltması nedeniyle ortaya çıkar. Ancak 2 ile 4 gün sonra baroreseptörler adaptasyon göstererek basınç artışına karşı etkisiz kalır. Bu sırada arter basıncı, toplam perifer direncinin yaklaşık normal seviyede olmasına rağmen, kalp debisindeki artışa bağlı olarak yükselebileceği en yüksek düzeye kadar yükselmiş olur.

Dolaşıma ait değişkenlerde meydana gelen bu erken akut değişiklikler sonrasında, birkaç hafta içinde daha uzun süreli ikincil değişiklikler oluşmaya başlamaktadır. Bunlardan özellikle önemli olanı, *kalp debisinin tamamen normal seviyesine düşmüş olmasına rağmen toplam perifer direncindeki ilerleyici artıştır.* Bu değişiklikler temel olarak Bölüm 17'de ve bu bölümde daha önce açıklandığı şekliyle kan akımının uzun süreli otoregülasyon mekanizmaları sonucunda oluşmaktadır. Yani, kalp debisi yükseldikten ve hipertansiyona neden olduktan sonra dokulara ulaşan fazla miktardaki kan bölgesel arteriyollerde giderek artan bir daralmaya neden olmakta ve doku kan akımını normal seviyeye getirmektedir. Tüm bunların sonucunda kalp debisi normale dönerken *eşzamanlı olarak toplam perifer direnci ikincil olarak artmaktadır.*

Hücredışı sıvı hacminin ve kan hacminin de kalp debisindeki azalmayla beraber normal seviyelerine geri döndüğüne dikkat edilmelidir. Bu sonuç, iki faktör nedeniyle

gerçekleşir: Birincisi, arteriyol direncindeki artış kapiller basıncını düşürerek doku aralığındaki sıvının kana geri emilimine izin vermektedir. İkincisi, yükselmiş olan arter basıncı böbreklerin vücutta birikmiş olan fazla sıvıyı atmasına neden olmaktadır.

Hacim-yüklemesinin başlangıcından birkaç hafta sonra ulaştığı son hali incelenecek olursa şu etkiler görülecektir:

1. Hipertansiyon
2. Toplam perifer direncinde belirgin artış
3. Hücredışı sıvı hacminin, kan hacminin ve kalp debisinin tamamen normal seviyeye dönüşü.

Bu nedenle, hacim-yükleme tipi hipertansiyonu sırasıyla iki döneme ayırabiliriz: İlk dönem, artmış sıvı hacminin kalp debisini artırmış olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kalp debisindeki bu artış hipertansiyona neden olmaktadır. Hacim-yükleme tipi hipertansiyondaki ikinci dönem yüksek kan basıncı ve yüksek toplam perifer direnci ile kendini göstermektedir; fakat kalp debisi sıradan ölçüm teknikleri ile farkedilemeyecek kadar normale yakın bir seviyeye dönmüş bulunmaktadır.

Böylece, hacim-yükleme tipi hipertansiyondaki artmış toplam perifer direnci hipertansiyon oluştuktan sonra meydana gelir ve bu nedenle hipertansiyonun nedeni olmaktan çok sonucudur.

Böbrekleri Olmadan Yaşamlarını Yapay Böbrekle Sürdüren Hastalarda Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyon

Yaşamını yapay böbrek ile sürdüren bir hasta için, her diyalize girdiğinde uygun miktarda su ve tuzun vücuttan uzaklaştırılarak vücut sıvı hacminin normal seviyede tutulması özellikle önemlidir. Eğer bu işlem yapılmaz ve hücredışı sıvının artmasına izin verilirse aynen **Şekil 19-9**'da gösterildiği gibi hemen hemen her zaman hipertansiyon gelişecektir. Bu durumda, başlangıçta hipertansiyona neden olan kalp debisindeki artıştır. Daha sonra, otoregülasyon mekanizması toplam perifer direncinde ikincil bir artışa neden olurken, kalp debisini normal seviyesine geri döndürür. Böylece, başlangıçtaki neden fazla hacim birikmesi olsa da, sonunda gelişen hipertansiyon, yüksek perifer direnci tipinde bir hipertansiyondur.

Fazla Aldosterona Bağlı Hipertansiyon

Diğer bir hacim-yükleme tipi hipertansiyon nedeni vücutta aldosteron veya bazen diğer steroidlerin artmasıdır. Böbreküstü bezlerinden birinde küçük bir tümör bazen oldukça fazla miktarlarda aldosteron salgılar. Bu duruma "*primer aldosteronizm*" adı verilir. Bölüm 28 ve 30'da tartışıldığı gibi, aldosteron böbrek tübüllerinde su ve tuz geriemilimini artırarak bu maddelerin idrarla atılmalarını önler ve böylece kan hacminde ve hücredışı sıvısının hacminde artışa neden olur. Bunların sonucunda hipertansiyon oluşur. Eğer aynı zamanda tuz alımı artacak olursa basınç çok daha yüksek bir seviyeye ulaşır. Dahası, eğer bu durum aylar ya da yıllar boyu sürecek olursa, yüksek arter basıncı böbreklerde bir takım patolojik değişiklikler meydana getirerek doğrudan aldosterona bağlı su ve tuz geriemiliminin artışı dışında, ek olarak ilave su ve tuz tutulmasına neden olur. Dolayısıyla, hipertansiyon sonunda sıklıkla ölümcül derecede ciddi bir hal alır.

Yine bu tip hipertansiyonun erken dönemlerinde kalp debisi artar; fakat geç dönemlerde kalp debisi genellikle normal seviyesine dönerken, daha önce birincil hacim-yükleme tipi hipertansiyon başlığı altında açıklandığı gibi toplam perifer direnci ikincil olarak yükselir.

RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ: ARTER BASINCININ KONTROLÜNDEKİ ROLÜ

Böbrekler hücredışı sıvı hacmini değiştirerek arter basıncını kontrol edebilmeleri dışında, çok güçlü başka bir basınç kontrol mekanizmasına daha sahiptirler. Bu da renin-anjiyotensin sistemidir.

Renin protein yapısında bir enzim olup arter basıncı çok düştüğünde böbreklerden serbestlenir. Renin daha sonra birçok yoldan arter basıncının artmasına neden olarak başlangıçtaki basınç düşüşünün düzeltilmesine yardımcı olur.

RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİNİN BÖLÜMLERİ

Şekil 19-10'da arter basıncının düzenlenmesinde rol alan renin-anjiyotensin sisteminin işlevsel basamakları gösterilmektedir.

Reninin inaktif formu olan *prorenin* böbreklerin *jukstaglomerüler hücrelerinde* (JG hücreleri) sentez edilir ve depolanır. JG hücreler çoğunlukla *glomerüllerin hemen proksimalindeki aferent arteriyollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücreleridir*. Arter basıncı düştüğünde böbrekler içinde gelişen olaylar JG hücrelerinden birçok prorenin molekülünün parçalanıp *renin* serbestlemesine neden olur. Reninin çoğu önce böbrek dolaşımına ve oradan da sistemik dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılırken bir bölümü de bölgesel böbrek sıvısı içinde kalarak böbrekiçi işlevleri başlatır.

Reninin kendisi vazoaktif bir madde olmayıp bir enzimdir. **Şekil 19-10**'daki şemada gösterildiği gibi, bir başka plazma proteini olan globulin yapısındaki *renin substratı* (veya *anjiyotensinojen*) üzerinde enzimatik bir etki göstererek, 10-amino asitlik bir peptit olan *anjiyotensin I*'in serbestlenmesine neden olur. Anjiyotensin I hafif



Şekil 19-10. Arter basıncının kontrolünde renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizması.

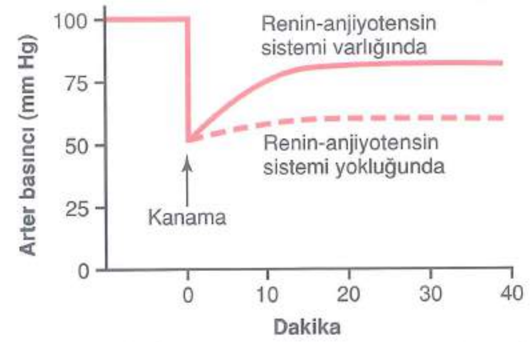
derecede vazokonstriktör özelliklere sahiptir ve tek başına dolaşım işlevlerinde anlamlı değişiklikler yapmaya yeterli değildir. Renin yaklaşık 30 ila 60 dakika kadar dolaşımda kalarak anjiyotensin I oluşturmaya devam eder.

Anjiyotensin I, yapımından birkaç saniye ila birkaç dakika sonra iki amino asidini kaybederek 8 amino asitli bir peptit olan *anjiyotensin II* haline gelir. Bu değişim büyük oranda kanın küçük akciğer damarlarından geçtiği sırada bu damarlarının endotelinde bulunan *anjiyotensin dönüştürücü enzim* adlı bir enzim tarafından katalizlenir. Böbrekler ve kan damarları gibi diğer dokular da dönüştürücü enzim içerirler ve bu nedenle yerel olarak anjiyotensin II oluştururlar.

Anjiyotensin II aşırı derecede güçlü bir vazokonstriktör olmakla birlikte dolaşım işlevlerini başka farklı yollarla da etkileyebilmektedir. Ancak, dolaşımda sadece 1 ile 2 dakika kaldıktan sonra *anjiyotensinazlar* olarak adlandırılan, dokularda ve kanda bulunan enzimlerce etkisiz hale getirilir.

Anjiyotensin II kan basıncını artıran iki temel etkiye sahiptir. Bunlardan birincisi, *vücudun birçok bölgesinde hızla oluşan vazokonstriksiyon*dur. Vazokonstriksiyon arteriyollerde oldukça güçlü iken venlerde daha az oranda meydana gelir. Arteriyollerin kasılması **Şekil 19-10**'daki şemada gösterildiği gibi toplam perifer direncini artırarak arter basıncını yükseltir. Venlerde meydana gelen hafif derecede kasılma ise kalbe venöz dönüşü artırarak, kalbin yükselen basınca karşı pompalama gücünü artırır.

Anjiyotensin II'nin arter basıncını artırıcı ikinci etkisi *böbreklerden su ve tuz atılmasını azaltmasıyla gerçekleşir*. Bu etki sonucunda hücredışı sıvının hacmi yavaş yavaş



Şekil 19-11. Ciddi bir kanama sonrası renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin basıncı kompanse edici etkisi *(Dr. Royce Brough'un deneylerinden çizilmiştir.)*

artar; bu da takip eden saatler ve günler içinde arter basıncının yükselmesine neden olur. Hücredışı sıvı hacim mekanizmalarına bağlı olarak gelişen bu uzun süreli etki, arter basıncının normal seviyesine döndürülmesinde akut vazokonstriktör etkiden daha güçlüdür.

Renin-Anjiyotensin Sistemi ile Gelişen Vazokonstriktör Basınç Yanıtının Hızı ve Şiddeti

Şekil 19-11'de kanamanın arter basıncı üzerinde olan etkisini iki ayrı durumda inceleyen tipik bir deney gösterilmektedir: (1) renin-anjiyotensin sistemi işlev görürken ve (2) sistem işlev dışı bırakılmış iken (sistem renini engelleyen antikor tarafından etkisiz bırakılmıştır). Arter basıncını akut olarak 50 mm Hg'ya düşüren bir kanama sonrası renin-anjiyotensin sistemi işlevsel ise arter basıncının 83 mm Hg'ya geri döndüğüne dikkat ediniz. Diğer taraftan, renin-anjiyotensin sistemi engellendiğinde arter basıncı ancak 60 mm Hg'ya kadar çıkabilmektedir. Bu bulgu renin-anjiyotensin sisteminin ağır bir kanama sonrasında birkaç dakika içinde arter basıncını en azından yarı yarıya geri döndürecek derecede güçlü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bu mekanizma özellikle dolaşım şoku gibi hallerde hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin tam olarak aktifleşmesi için yaklaşık 20 dakika zamana gereksinim olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenle, kan basıncı kontrolündeki aktivitesi sinirsel refleksler ve sempatik norepinefrin-epinefrin sistemine oranla oldukça yavaş sayılabilir.

Anjiyotensin II Böbreklerde Su ve Tuz Tutulmasına Neden Olur-Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolündeki Önemli Bir Yol

Anjiyotensin II böbreklerden su ve tuz tutulmasına iki yolla neden olmaktadır:

1. Anjiyotensin II doğrudan böbrekler üzerinde etki göstererek su ve tuz tutulmasına yol açar.
2. Anjiyotensin II böbreküstü bezlerinden aldosteron salgılanmasına neden olarak böbrek tübüllerinden su ve tuz geriemilimini artırır.

Böylece, kanda ne zaman fazla miktarlarda anjiyotensin II bulunsa arter basıncı kontrolünde rol oynayan tüm uzun süreli böbrek-vücut sıvısı mekanizmaları otomatik olarak kendilerini normal arter basıncı seviyesinden daha yüksek bir değere ayarlarlar.

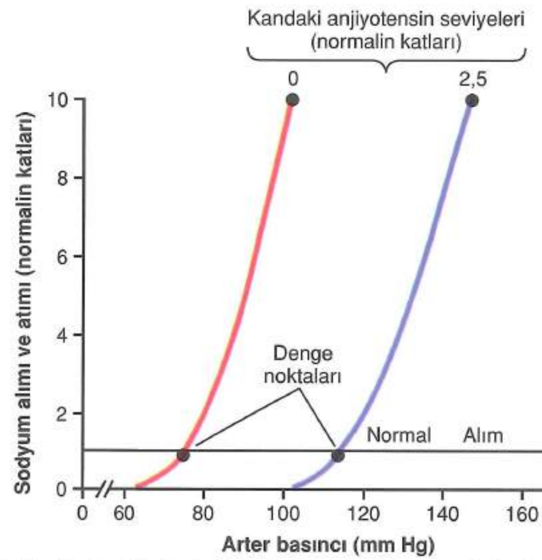
Anjiyotensin II'nin Doğrudan Etki ile Böbreklerden Su ve Tuz Tutulmasına Yol Açmasının Mekanizmaları. Anjiyotensin böbreklerden su ve tuz tutulmasına yol açacak pek çok böbrekiçi etkiye sahiptir. Böbrek damarlarını daraltarak böbrek kan akımını azaltması önemli bir etkisidir. Peritübüler kapillerlerde kan akımının yavaşlaması basıncı düşürür ve bu da tübüllerden hızlı sıvı geriemilimine neden olur. Anjiyotensin II ayrıca Bölüm 28'de tartışıldığı gibi tübül hücrelerinin kendisine de doğrudan etki ederek su ve tuzun tübüllerde geriemilimini artırır. Anjiyotensin II'nin bu etkileri sonucunda idrar çıkışı bazen normalin beşte birinden daha azına düşebilir.

Anjiyotensin II Aldosteron Salgılanmasını Uyararak Böbreklerden Su ve Tuz Tutulmasını Artırır. Bölüm 30'da vücut sıvılarının düzenlenmesi ve Bölüm 78'de böbreküstü bezi işlevleri ile ilişkili olarak tartışıldığı gibi, anjiyotensin II böbreküstü bezlerinden aldosteron sekresyonunun en güçlü düzenleyicilerinden biridir. Bu nedenle, renin-anjiyotensin sistemi harekete geçtiğinde beraberinde aldosteron salgılanma hızı da genellikle artar. Aldosteronun en önemli işlevlerinden biri, böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini önemli oranda artırarak hücredışı sodyum miktarını yükseltmesidir. Artan sodyum daha önce anlatıldığı gibi su tutulmasına neden olarak, hücredışı sıvının hacmini artırır ve dolaylı olarak arter basıncının uzun dönemde daha da fazla artmasına yol açar.

Anjiyotensinin böbrekler üzerindeki hem doğrudan, hem de aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkileri, uzun süreli arter basıncının kontrolünde önemlidir. Ancak laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalar, anjiyotensinin böbrekler üzerindeki doğrudan etkisinin aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkisine oranla üç veya daha fazla kat güçlü olduğunu düşündürmektedir. Oysa, dolaylı etkisi çok daha geniş ölçüde bilinmektedir.

Anjiyotensin II'nin Neden Olduğu Arter Basıncı Değişikliklerinin Nicel Değerlendirilmesi. Şekil 19-12'de anjiyotensinin arter basıncı kontrolündeki etkisinin nicel analizi gösterilmektedir. Bu şekilde iki böbrek fonksiyon eğrisi çizilmiş, ayrıca normal sodyum alım seviyesi de işaretlenmiştir. Soldaki böbrek fonksiyon eğrisi anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü engelleyen "anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü" olan bir ilaçla renin-anjiyotensin sistemi engellenmiş köpeklerden elde edilmiştir. Sağdaki eğri ise kandaki normal anjiyotensin yapım düzeyinin yaklaşık 2,5 katı kadar sürekli anjiyotensin II infüzyonu yapılan köpeklerden ölçülmüştür. Anjiyotensin II etkisi altında böbrek debisi eğrisinin daha yüksek bir basınç düzeyine kaydığına dikkat ediniz. Bu kayma, önceden açıklandığı gibi, anjiyotensin II'nin hem doğrudan böbrek üzerindeki etkisinin hem de aldosteron salgısı aracılığı ile oluşan dolaylı etkisinin sonucudur.

Son olarak, şekilde iki farklı denge noktası olduğuna dikkat ediniz. Bunlardan birinde sıfır anjiyotensin düzeyinde arter basıncı 75 mm Hg iken, diğeri yüksek anjiyotensin varlığında 115 mm Hg arter basıncını göstermektedir. Bu nedenlerle anjiyotensinin böbreklerde su ve tuz tutulmasını artırıcı etkisi, arter basıncının kronik olarak artmasında güçlü bir etkiye sahiptir.



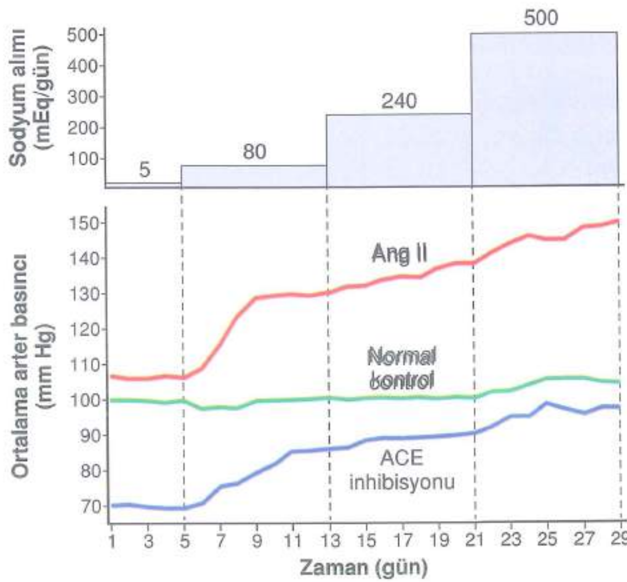
Şekil 19-12. Kandaki iki farklı anjiyotensin II düzeyinin böbrek debisi eğrisine etkisi. Şekilde arter basıncının anjiyotensin II seviyesi düşük olduğunda 75 mm Hg'lik bir denge noktasına, anjiyotensin II seviyesi yüksek olduğunda ise 115 mm Hg'lik bir denge noktasına ayarlandığı görülmektedir.

Tuz Alımında Büyük Değişiklikler Olmasına Rağmen Normal Bir Arter Basıncının Sürdürülmesinde Renin-Anjiyotensin Sisteminin Rolü

Renin-anjiyotensin sisteminin önemli işlevlerinden biri, çok fazla ya da çok az miktarda tuz alınsa da hücredışı sıvının hacminde ve arter basıncında büyük değişiklikler olmadan sürdürülmesini sağlamasıdır. Bu işlev **Şekil 19-13**'deki şemada açıklanmaktadır. Tuz alımının artması hücredışı sıvının hacmini, bu da arter basıncını artırır. Daha sonra arter basıncındaki artış böbrek kan akımının artmasına neden olur. Buna ek olarak renin salgılanma hızını oldukça alt seviyelere düşürür ve sırasıyla suyun ve tuzun böbreklerde tutulmasını azaltır; hücredışı sıvının hacminin ve sonuç olarak arter basıncının hemen tümüyle normale dönmesini sağlar. Dolayısıyla, renin-anjiyotensin sistemi, tuz alımı fazla olsa bile, arter basıncını normal ya da normale yakın tutmaya yardım eden bir otomatik geribildirim mekanizması oluşturur. Tuz alımı normalden daha az olduğunda ise, tam tersi etkiler ortaya çıkar.



Şekil 19-13. Artan tuz alımının arter basıncını artırması ile gelişen olaylar dizisi; fakat renin-anjiyotensin sistemi aktivitesinin geribildirim sonucunda azalması, arter basıncını yaklaşık normal değerlere döndürmektedir.



Şekil 19-14. Normal kontrol grubundaki köpeklerde, anjiyotensin II oluşumunu engelleyen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ile tedavi edilmiş köpeklerde ve anjiyotensin II'nin (Ang II) baskılanmasını önlemek için Ang II infüzyonu yapılan köpeklerde sodyum alımındaki kronik değişimler sırasında ortalama arter basıncındaki değişiklikler. Sodyum alımı 5 mmol/gün gibi az bir seviyeden her 8 günde bir 80, 240, ve 500 mmol/gün seviyelerine basamaklı şekilde çıkarılmıştır *(Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, ve ark.: Am J Physiol 239:F271, 1980'den değiştirilerek).*

Renin-anjiyotensin sisteminin bu etkisinin önemini vurgulamak için, sistem normal işlev gördüğünde tuz alımı 100 kat artsa bile arter basıncının 4 ile 6 mm Hg'dan daha fazla artmayacağı belirtilebilir (**Şekil 19-14**). Öte yandan, renin-anjiyotensin sistemi bloke edildiğinde ve anjiyotensinin yapımı engellendiğinde, tuz alımındaki aynı seviyedeki bir artış, arter basıncını bazen normaldekinden 10 kez daha fazla artırarak arter basıncında 50 ile 60 mm Hg'lık artışa yol açabilecektir. Tuz alımı normalin onda birine kadar düştüğünde, arter basıncı renin-anjiyotensin sistemi normal fonksiyon gösterirken hemen hemen hiç değişmez. Ancak, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile anjiyotensin oluşumu engellenirse tuz alımı azaldıkça kan basıncı önemli derecede düşer (**Şekil 19-4**). Bu nedenle renin-anjiyotensin sistemi, tuz alımındaki büyük değişiklikler sırasında arter basıncında en az değişikliğin olmasını sağlamada muhtemelen vücudun en kuvvetli sistemidir.

ANJİYOTENSİN İLE İLGİLİ HİPERTANSİYON TİPLERİ: RENİN-SALGILAYAN TÜMÖR VEYA BÖBREK İSKEMİSİNE BAĞLI HİPERTANSİYON

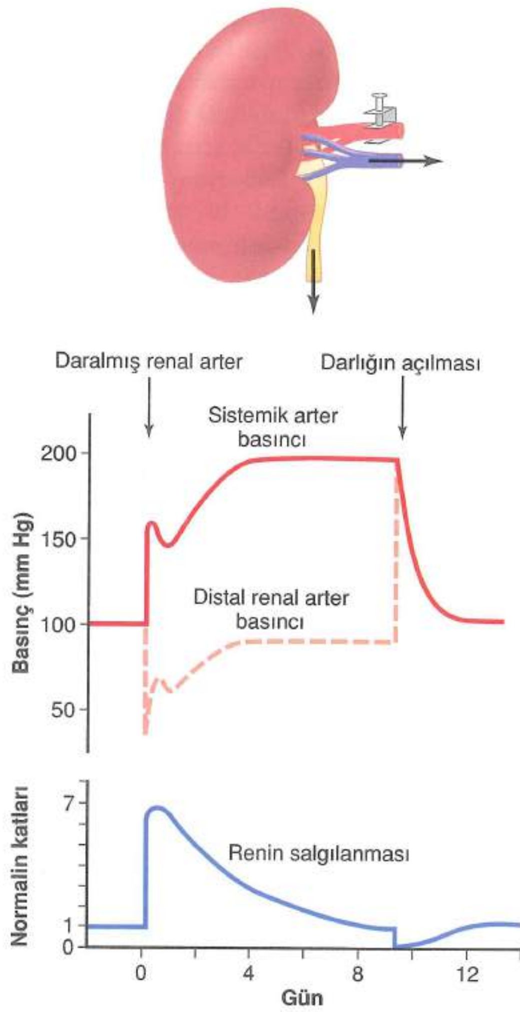
Bazı hallerde renin salgılayan JG hücrelerinin bir tümörü olduğunda, bu tümör çok miktarlarda renin salgılayarak fazla miktarda anjiyotensin II yapımına neden olur. Bu hastaların tümünde ciddi hipertansiyon gelişir. Ayrıca, hayvanlara günler veya haftalar boyunca sürekli olarak yüksek miktarlarda anjiyotensin II infüzyonu da ciddi hipertansiyon gelişimine neden olur.

Anjiyotensin II'nin arter basıncını iki yoldan artırabileceğinden bahsetmiştik:

1. Vücuttaki tüm arteriyollerin daralmasına neden olarak toplam perifer direncini ve arter basıncını artırmaktadır. Bu etki anjiyotensin infüzyonu başladıktan hemen sonraki birkaç saniye içinde ortaya çıkmaktadır.
2. Böbreklerden su ve tuz tutulmasına neden olarak birkaç gün içinde hipertansiyona neden olmaktadır. Bu etki kan basıncının yüksek kalmasının temel nedenidir.

"Tek-Böbrek" Goldblatt Hipertansiyonu. **Şekil 19-15**'de gösterildiği gibi, bir böbrek çıkartılıp diğerinin renal arterine daraltıcı bir klemp takılırsa, şekildeki kesikli çizgi ile belirtilen eğride görüldüğü gibi, erken etkisi renal arterin klemp sonrasındaki bölümünde basınç azalması şeklindedir. Sonraki birkaç saniye ya da dakika içinde sistemik arter basıncı yükselmeye başlar ve bu yükselme günlerce sürer. Basınç genellikle ilk saatler içinde artmaya başlar ve bunu sonraki birkaç gün sürecek daha yavaş bir artış izler. *Sistemik* arter basıncı yeni kalıcı yüksek basınç seviyesine ulaştığında *renal* arter basıncı (şekildeki kesikli çizgi ile belirtilen eğri) tamamen ya da tamama yakın bir şekilde normale dönmüş olacaktır. Bu şekilde oluşan hipertansiyona, renal arter daralması sonucu ortaya çıkan hipertansiyonun önemli nicel özellikleri hakkında ilk çalışmaları yapan Harry Goldblatt'ın onuruna *tek-böbrek Goldblatt hipertansiyonu* adı verilmektedir.

Goldblatt hipertansiyonunda görülen arter basıncındaki erken artışın nedeni renin-anjiyotensin vazokonstriktör



Şekil 19-15. Bir böbreğin çıkarılmasından sonra diğer böbreğin renal arterine bir klemp yerleştirilmesinin etkisi. Sistemik arter basıncındaki, klempin distalinde kalan renal arter basıncındaki ve renin salgılanmasındaki değişikliklere dikkat ediniz. Sonuçta gelişen hipertansiyona "tek-böbrek" Goldblatt hipertansiyonu adı verilir.

mekanizmasıdır. Yani, renal arterin akut daraltılmasından sonra ortaya çıkan böbrek kan akımındaki zayıflama **Şekil 19-15**'de en alttaki eğride belirtildiği gibi böbreklerden çok miktarda renin salgılanmasına ve sonuçta kanda anjiyotensin II ve aldosteron miktarında artışa neden olur. Anjiyotensin daha önce açıklandığı gibi arter basıncını akut olarak yükseltir. Renin salgılanması yaklaşık bir saat içinde en üst seviyesine çıkar fakat *renal* arter basıncının normale dönmesi ve böbreğin iskemiden kurtulması sonucunda 5 ile 7 gün içinde normal seviyesine döner.

Arter basıncındaki ikinci artış renal arteri daraltılmış böbrekte sıvı ve tuz tutulması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Bu etki ayrıca anjiyotensin II ve aldosteron ile de artmaktadır). Beş ile 7 gün içinde sıvı hacmi, arter basıncını yeni seviyesine oturtacak ve bunun devamını sağlayacak kadar artar. Bu yeni süreğen basınç seviyesinin nicel değeri renal arterdeki daralmanın derecesine bağlıdır. Yani, daralmanın gerisinde kalan renal arter bölümündeki basıncın normal idrar debisini sağlayacak kadar artması için aort basıncının gerektiği kadar yükselmesi şarttır.

Benzer bir senaryo, bir kişiye bir böbrek nakledildikten sonra bazen olduğu gibi, kalan tek böbreğin renal arterinde stenoz olan hastalarda gelişir. Ayrıca, renal arteriyollerin direncinde işlevsel veya patolojik artışların, ateroskleroz ya da vazokonstriktörlerin aşırı seviyeleri nedeniyle, tıpkı ana renal arterin daralmasının hipotansiyona neden olma mekanizması gibi, aynı mekanizma ile hipertansiyona neden olabilir.

"İki-Böbrek" Goldblatt Hipertansiyonu. Hipertansiyon bir böbrek arteri normal olduğu halde diğerinin arterinde daralma olduğunda da gelişebilmektedir. Arteri daralan böbrekte hem renin salgılanır, hem de renal arter basıncı düştüğünden su ve tuz tutulur. "Sağlam" böbrekte iskemik böbrekten salgılanan renin nedeniyle su ve tuz tutulumu olur. Reninin oluşturduğu anjiyotensin II ve aldosteron karşı böbreğe ulaşarak orada da su ve tuz tutulmasına neden olur. Böylece iki böbrek de farklı nedenlerle su ve tuzu tutarlar. Buna bağlı olarak hipertansiyon gelişir.

İki-böbrek Goldblatt hipertansiyonunun klinik karşılığı, iki böbreğe sahip bir kişide tek bir renal arterde stenoz (örneğin ateroskleroz nedeniyle) olmasıdır.

Kronik Olarak Renin Salgılayan Hastalıklı Böbreklere Bağlı Oluşan Hipertansiyon. Çok defa bir ya da her iki böbrek bölgesel damar daralmalarına veya tıkanmalarına bağlı olarak hastalanır ve böbreklerde normal sağlam bölgeler yanında yama tarzında iskemik bölgeler oluşur. Bu durumda hemen hemen iki-böbrek Goldblatt hipertansiyonunda görülen bulguların aynısı ortaya çıkar. Yani, yama tarzındaki iskemik böbrek dokusundan salgılanan renin, anjiyotensin II oluşturarak geri kalan böbrek kütlesinde su ve tuz tutulmasına neden olur. Gerçekten de, özellikle yaşlılarda renal hipertansiyonun en sık görülme nedenleri arasında yama tarzı iskemik alanlar oluşturan böbrek hastalıkları bulunmaktadır.

Hacim-Yükleme ve Vazokonstriksiyonun Birlikte Bulunmasına Bağlı Oluşan Diğer Hipertansiyon Tipleri

Aort Koarktasyonuna Bağlı Vücudun Üst Tarafında Oluşan Hipertansiyon. Her birkaç bin bebekten biri, aortun baş ve üst ekstremitelere giden arter dallarının ötesinde fakat böbrek arterine yakın bir noktada gelişmiş aort darlığı ile dünyaya gelmektedir. Bu duruma *aort koarktasyonu* adı verilir. Bu durum oluştuğunda, vücudun alt bölümleri birçok küçük kolleteral arterler ile beslenir ve aortun üst ve alt bölümleri arasında damar direnci çok farklıdır. Sonuçta, vücudun üst tarafında arter basıncı alt tarafa oranla yüzde 40-50 kadar daha yüksek olabilmektedir.

Vücudun üst bölümünde görülen bu hipertansiyonun mekanizması tek-böbrek Goldblatt hipertansiyon mekanizması ile hemen hemen aynıdır. Yani, aortun renal arterlerin dallandığı bölgesinin üst kısmına bir sıkıştırıcı yerleştirildiğinde her iki böbrekte kan basıncı önce düşer, buna bağlı olarak renin salgılanır; anjiyotensin ve aldosteron oluşur ve vücudun üst tarafında hipertansiyon meydana gelir. Böbreklerin hizasının altında kalan vücut bölümlerinde arter basıncı yaklaşık normal seviyesine dönerken vücudun üst bölümünde yüksek basınç kalıcı bir hal alır. Bu durumda böbrekler artık iskemik değildir ve bu nedenle renin, anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri normale döner. Benzer şekilde aort koarktasyonunda da alt vücut bölümlerinde arter basıncı hemen hemen normal iken üst bölgelerde normalin çok üzerindedir.

Otoregülasyonun Aort Koarktasyonuna Bağlı Hipertansiyonda Rolü. Aort koarktasyonu sonucu oluşan hipertansiyonun önemli bir özelliği, basıncın normalin ortalama yüzde 40-60'ı kadar yüksek olmasına rağmen kollara giden kan akımının neredeyse tamamen normal oluşudur. Ayrıca basıncın yüksek olmadığı bacaklarda da kan akımı oldukça normaldir. Vücudun üst kısmında arter basıncı yüzde 40-60 kadar daha yüksekken bu durum nasıl meydana gelebilmektedir? Yanıt, vücudun üst kısmı ile alt kısmındaki kanda bulunan vazokonstriktör maddelerin farklılığıdır şeklinde olamaz; çünkü her iki vücut bölümünde de dolaşan aynı kandır. Benzer şekilde sinir sistemi dolaşımın her bölümünü benzer şekilde inerve ettiğinden damarların sinirsel kontrolünde bir farklılık olmasını düşünmek de yanlış olacaktır. Temel neden, *uzun süreli otoregülasyonun tam anlamıyla devreye girerek* basınç farkını yerel doku kan akımı kontrol mekanizmaları ile yüzde 100'e varan bir şekilde dengelemesidir. Sonuçta yerel kan akımı hem yüksek hem de düşük basınç bölgelerinde basınç düzeyine göre değil dokunun gereksinimine göre düzenlenir.

Preeklampside Hipertansiyon (Gebelik Toksemisi). Gebe kadınların yaklaşık yüzde 5-10'unda *preeklampsi* (*gebelik toksemisi* olarak da adlandırılır) adı verilen bir sendrom gelişir. Preeklampsinin belirtilerinden biri hipertansiyondur ve bu hipertansiyon bebeğin doğumundan sonra kaybolur. Preeklampsinin nedeninin kesin olarak bilinmemesine karşın, plasentanın iskemisi ve buna bağlı olarak plasentadan serbestlenen toksik faktörlerin annedeki hipertansiyon da dahil olmak üzere bu hastalığın birçok belirtisinin oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır. İskemik plasentadan serbetlenen maddeler böbrek kan damarları dahil olmak üzere tüm vücuttaki damar endotel hücrelerinde işlev bozukluğuna neden olur. Bu *endotel işlev bozukluğu nitrik oksitin ve diğer vazodilatör maddelerin serbestlenmesini azaltır;* vazokonstriksiyona, glomerülden renal tübüllere sıvı filtrasyonunda azalmaya, böbrek basınç natriürezinde bozulmaya ve sonuçta hipertansiyona yol açar.

Preeklampsideki hipertansiyona katkıda bulunan diğer bir patolojik anormallik de glomerül zarlarının kalınlaşmasıdır (olasılıkla otoimmün bir olaya bağlı olarak). Bu durum glomerüllerden sıvı filtrasyonunu azaltır. Bilinen nedenlerle arter basıncı, hemen normal miktarda idrar yapımı için gerekli düzeye yükselir ve uzun süreli arter basıncı düzeyi de bunu izleyerek artar. Bu hastalar fazla miktarda tuz aldıklarında hipertansiyona yatkınlık gösterirler.

Nörojenik Hipertansiyon. *Sempatik sinir sisteminin* güçlü uyarılması *akut nörojenik hipertansiyona* yol açabilmektedir. Örneğin, bir kişi herhangi bir nedenle heyecanlandığında ya da korktuğunda sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması sonucu tüm vücutta periferde vazokonstriksiyon ve buna bağlı *akut* hipertansiyon gelişir.

Bir başka *akut* nörojenik hipertansiyon da baroreseptörlerden çıkan sinirler kesildiğinde ya da medulla oblangatanın her iki yanında bulunan traktus solitaryus (aorttaki ve karotislerdeki baroreseptörlerden gelen sinirlerin beyin sapında sonlandığı bölge) haraplandığında oluşmaktadır. Baroresep-törlerden kaynaklanan sinyallerin ani olarak kesilmesi, sinirsel basınç kontrol mekanizmalarında aort ve karotis arterlerindeki arter basıncının ani olarak düşmesine benzer etki yaratır. Baroreseptör sinir sinyallerinin vazomotor merkez üzerindeki normal inhibitör etkisinin kaybolması, merkezin aktivitesinde ani bir artışa neden olur ve ortalama arter basıncını 100 mm Hg'dan 160 mm Hg'ya kadar artırır. Yaklaşık iki gün içinde baroreseptör uyaranın yokluğu nedeniyle vazomotor merkezin yanıtı söner ve basınç neredeyse normale döner. Buna baroreseptör basınç kontrol mekanizmasının merkezi olarak "yeniden ayarlanması" adı verilir. Bu nedenle, baroreseptör sinirlerinin kesilmesi ile ortaya çıkan nörojenik hipertansiyon kronik değil, esas olarak akut tipte bir hipertansiyondur.

Sempatik sinir sistemi ayrıca büyük oranda böbrek sempatik sinirlerinin aktivasyonu ile kronik hipertansiyonun bazı tiplerinde de önemli rol oynar. Örneğin, aşırı kilo alınması ve obezite çoğu kez böbrek sempatik sinirlerinin uyarılmasıyla sonuçlanan sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna yol açarak böbrekte basınç-natriürezini bozar ve kronik hipertansiyona neden olur. Daha sonra tartışılacağı gibi bu anormalliklerin primer (esansiyel) hipertansiyon hastalarının büyük çoğunluğunda önemli rol oynadığı görülmektedir.

Hipertansiyonun Genetik Nedenleri. Kalıtsal spontan hipertansiyon farklı sıçan, tavşan türlerinde ve en azından bir köpek türünde saptanmıştır. Bu özellikteki sıçan türleri arasında en çok üzerinde çalışılan Okamoto spontan hipertansif sıçan türüdür. Bu sıçanlarda hipertansiyon oluşumunun erken evresinde sempatik sinir sisteminin normal sıçanlardan daha aktif olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu tip hipertansiyonun ileri evrelerinde böbrek nefronlarında yapısal değişiklik gözlenmiştir: (1) preglomerül renal arterin direncinde artma ve (2) glomerül zarlarının geçirgenliğinde azalma. Bu yapısal değişiklikler de hipertansiyonun uzun sürmesine neden olabilir. Hipertansif sıçanların diğer türlerinde de böbrek işlevinde bozukluk saptanmıştır.

İnsanlarda hipertansiyona neden olabilen pek çok farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır. Hipertansiyonun bu tipleri tek bir gendeki mutasyondan kaynaklanmış olmaları nedeniyle *monojenik hipertansiyon* olarak adlandırılır. Bu genetik hastalıkların ilginç bir özelliği, hepsinin böbrek tübüllerinden fazla su ve tuz geriemilimine neden olmalarıdır. Bazı durumlarda artmış geriemilimin nedeni, sodyum ve klorürün

böbrek tübüllerinin epitel hücrelerinde taşınmasını doğrudan artıran gen mutasyonlarıdır. Diğer durumlarda, gen mutasyonu böbrek tübüllerinde su ve tuz geriemilimini uyaran hormonların üretiminde ya da aktivitesinde artışa neden olur. Sonuçta, bugüne kadar bilinen tüm monojenik hipertansiyon hastalıklarında hipertansiyona neden olan son ortak yolun tuz geriemiliminde artış ve hücredışı sıvının hacminde genişleme olduğu ortaya konulmuştur. Buna karşılık, monojenik hipertansiyon nadirdir ve bilinen tüm şekilleriyle birlikte insanda hipertansiyonun yüzde 1'inden daha azını oluşturur.

PRİMER (ESANSİYEL) HİPERTANSİYON

Hipertansiyonlu insanların yaklaşık yüzde 90 ile 95'inde bulunan hipertansiyon "primer hipertansiyon" olarak tanımlanır. Ayrıca birçok klinisyen tarafından "esansiyel hipertansiyon" olarak da adlandırılır. Bu terimler, renal arter stenozu ya da monojenik tipteki hipertansiyon gibi bilinen nedenlere *sekonder* olarak gelişen hipertansiyon tiplerinden farklı olarak, kısaca *hipertansiyonun bilinmeyen nedenlerle* ortaya çıktığını belirtmektedir.

Birçok hastada *aşırı kilo alımı* ve *sedanter yaşam biçimi* hipertansiyonun temel nedenidir. Hipertansiyonlu hastaların çoğu aşırı kiloludur. Farklı grupların çalışmaları sonucunda aşırı kilo alımı ve obezitenin esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde yaklaşık yüzde 65 ile 75 oranında fazla risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Klinik çalışmalar birçok hipertansiyon hastasında kilo vermenin kan basıncını düşürmedeki değerini açıkça göstermektedir. Gerçekten de, hipertansiyon tedavisinde kullanılan klinik rehberler fiziksel aktiviteyi artırmayı ve kilo vermeyi birçok hipertansiyonlu hastanın tedavisinde ilk adım olarak önermektedir.

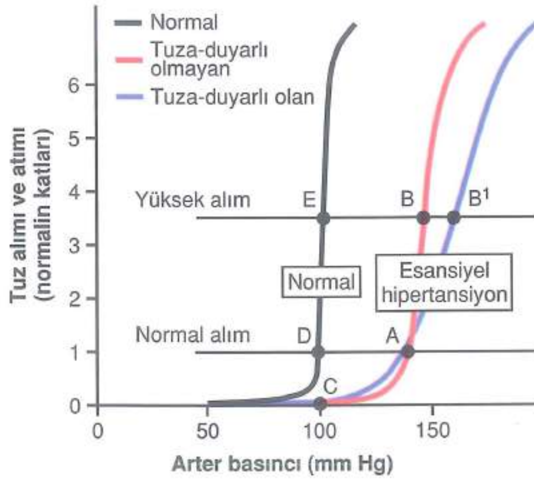
Aşırı kilo alımı ve obezite nedeniyle oluşan esansiyel hipertansiyonun bazı özellikleri şunlardır:

1. *Kalp debisi* kısmen ekstra yağ dokusu için gereken fazladan kan akımına bağlı olarak artar. Ayrıca kalp, böbrekler, gastrointestinal kanal ve iskelet kasındaki kan akımı da kilo alımıyla birlikte artar. Bunun nedeni artmış metabolik ihtiyacı karşılamak için doku ve organlardaki büyüme ve metabolik hızdaki artıştır. Eğer hipertansiyon aylar ve yıllar boyunca devam ederse toplam perifer damar direnci artabilir.
2. *Aşırı kilolu hastalarda sempatik sinir aktivitesi (özellikle böbreklerdeki) artar.* Obez kişilerde sempatik aktivitenin artış nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar yağ hücrelerinden serbestlenen *leptin* gibi hormonların hipotalamusun birçok bölgesini doğrudan uyardığını ve vazomotor merkezde aktivasyona neden olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, obez kişilerde kan basıncındaki artışların tamponlanmasında arteryel baroreseptörlerin duyarlılığında da azalma olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.
3. *Birçok obez hastada anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri 2 ila 3 kat artar.* Bu artışın nedeni kısmen sempatik sinir uyarılmasındaki artıştır. Buna bağlı olarak, böbreklerden renin serbestlenmesi artar ve böylece anjiyotensin II yapımı artar. Anjiyotensin II de böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasını uyarır.
4. *Böbrek-basınç natriürezi mekanizması bozulur ve böbrekler yeterli miktarda tuzu ve suyu, arter basıncı yükselmediği ya da böbrek işlevi bir şekilde düzelmediği takdirde, atamaz.* Esansiyel hipertansiyonlu bir kişinin ortalama arter basıncı 150 mm Hg ise, ortalama arter basıncını akut olarak 100 mm Hg'lık normal değerine indirmek (böbrek işlevlerinde herhangi bir değişiklik yaratmadan sadece basıncı düşürerek) tam anüriye neden olur ve basınç tekrar eski değeri olan 150 mm Hg'ya çıkana kadar hastada su ve tuz tutulur. Ancak, etkili antihipertansif tedavi ile arter basıncını kronik olarak düşürmek genellikle böbreklerde önemli oranda su ve tuz tutulmasına neden olmaz. Bunun nedeni, bu tür tedavilerin ayrıca daha sonra tartışılacağı gibi böbrek-basınç natriürezi mekanizmasını düzeltmesidir.

Obez hayvanlarda ve obez insanlarda yapılan deneysel çalışmalar obezite hipertansiyonundaki böbrek-basınç natriürezi mekanizmasındaki bozulmanın temel nedeninin sempatik sinir aktivitesindeki ve anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerindeki yükselmeye bağlı olarak böbrek tübüllerinde tuzun ve suyun geriemilimindeki artış olduğunu göstermektedir. Ancak, eğer hipertansiyon uygun şekilde tedavi edilmez ise, böbreklerde damar hasarı oluşabilir ve bu da glomerüler filtrasyon hızını düşürerek hipertansiyonun şiddetini artırır. Sonuç olarak, obeziteyle ilişkili kontrol edilmemiş hipertansiyon, ciddi damar hasarına ve böbrek işlevinin tamamen kaybolmasına neden olabilir.

Esansiyel Hipertansiyonda Arter Basıncı Kontrolünün Çizimsel Değerlendirilmesi. **Şekil 19-16**, esansiyel hipertansiyonun çizimsel bir değerlendirmesidir. Bu şekildeki eğrilere *sodyum-yüklemeli böbrek işlevi eğrileri denir*, çünkü arter basıncı sodyum alımındaki artmayla birlikte her defasında günler ya da haftalar içinde çok yavaş bir şekilde artmaktadır. Sodyum-yüklemesi tipindeki eğri, sodyum alımının birkaç günde bir yeni bir seviyeye yükseltilmesinin ardından, sodyumun böbreklerden atılması ile sodyum alımının denge haline gelmesinin beklenmesi ve bu sırada arter basıncındaki değişikliklerin kaydedilmesiyle elde edilir.

Bu yöntem esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kullanılmış ve iki ayrı grup esansiyel hipertansiyonlu hastadan **Şekil 19-16**'in sağındaki iki eğri kaydedilmiştir. Bunlar (1) *tuza-duyarlı olmayan* hipertansiyon ve diğeri (2)



Şekil 19-16. (1) Tuza-duyarlı olmayan esansiyel hipertansiyon ve (2) tuza-duyarlı esansiyel hipertansiyonda arter basıncı düzenlenmesinin incelenmesi *(Guyton AC, Coleman IG, Young DB, ve ark.: Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980'den değiştirilerek. Annual Review of Medicine © 1980, Annual Reviews http://www.AnnualReviews.org.'un izniyle).*

tuza-duyarlı olan hipertansiyondur. Her iki türde de eğrilerin sağa, normal kişilerden daha yüksek basınç seviyelerine kaydığına dikkat ediniz. Bu durumda tuza-duyarlı olmayan esansiyel hipertansiyonlu kişilerde, normal tuz alım seviyesi yüksek tuz alım seviyesine çıkarıldığında, arter basıncı değişmemektedir. Bunun aksine, tuza-duyarlı esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yüksek tuz alımı hipertansiyonu artırmaktadır.

İki noktanın daha vurgulanması gerekmektedir. Birincisi kan basıncının tuza duyarlılığı miktara bağlı bir özelliktir ve hep-ya da-hiç kuralına uymaz. Yani bazıları tuza diğerlerinden daha fazla duyarlıdır. İkincisi kan basıncının tuza duyarlılığı sabit bir özellik değildir. Bunun yerine, basınç genellikle kişi yaşlandıkça özellikle 50 veya 60 yaşlarından sonra daha fazla tuza duyarlı hale gelir.

Tuza-duyarlı olmayan ve tuza-duyarlı olan esansiyel hipertansiyonlu kişiler arasındaki bu fark olasılıkla bu iki tip hipertansif hastanın böbreklerinde yapı veya işlevlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin, tuza-duyarlı hipertansiyon Bölüm 32'de tartışıldığı gibi böbreklerdeki işlevsel bölümlerin (*nefronlar*) giderek kaybedilmesi ya da normal yaşlanma nedeniyle oluşan farklı tiplerdeki kronik böbrek hastalıklarında oluşabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin işlev bozukluğu da ayrıca bu bölümde daha önce anlatıldığı şekilde kan basıncının tuza duyarlı hale gelmesine neden olabilir.

Esansiyel Hipertansiyon Tedavisi. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan rehberler, ilk adım olarak, fiziksel aktiviteyi artıran ve kilo vermeyi hedefleyen yaşam tarzı değişikliklerini önermektedir. Ne yazık ki birçok hasta kilo verememekte ve antihipertansif ilaçlardan oluşan farmakolojik tedaviye başlanması gerekmektedir.

Hipertansiyonun tedavisinde iki tip ilaç kullanılmaktadır: (1) böbrek kan akımını ve glomerül filtrasyonunu artıran *vazodilatör ilaçlar* ve (2) suyun ve tuzun tübüllerden geriemilimini azaltan *natriüretik ya da diüretik ilaçlar*.

Vazodilatör ilaçlar böbrekler de dahil olmak üzere vücutta birçok dokuda vazodilatasyona neden olurlar. Bu gruptaki farklı ilaçlar şu şekillerde etki gösterebilir: (1) böbreğe giden sempatik sinir sinyallerini inhibe ederek ya da böbrekteki damarlarda ve böbrek tübüllerinde sempatik transmiter maddenin etkisini engelleyerek, (2) böbrek damarlarındaki düz kas hücrelerini doğrudan gevşeterek veya (3) renin-anjiyotensin sisteminin böbrek damarlarındaki ya da tübüllerindeki etkisini engelleyerek.

Böbrek tübüllerinden su ve tuz geriemilimini azaltan ilaçlar özellikle tübül duvarında sodyumun aktif taşınmasını engeller. Bu engelleme, bu bölümde daha önce açıklandığı şekilde ayrıca suyun da geriemilimini engeller. Bu natriüretik ve diüretik ilaçlar Bölüm 32'de daha ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

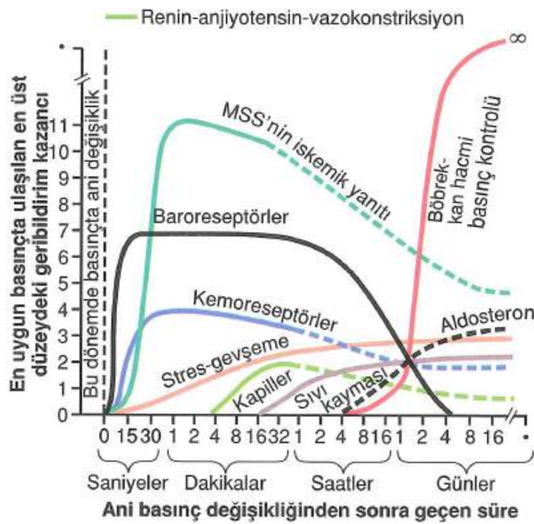
ARTER BASINCININ ENTEGRE VE ÇOK YÖNLÜ OLARAK DÜZENLENMESİNİN ÖZETİ

Buraya kadar arter basıncının düzenlenmesinin tek bir basınç kontrol sistemi tarafından değil, her biri özel bir işleve sahip birbiri ile bağlantılı birçok sistem tarafından yapıldığı açık olarak anlaşılmıştır. Örneğin, ciddi kanaması olan bir kişinin arter basıncı hızla düşerken basınç kontrol sistemi iki problemle karşı karşıya kalmaktadır. Birincisi, yaşamı sürdürebilmek ve akut dönemi atlatabilmek için arter basıncını hızla yeterli seviyeye çıkartmaktır. İkincisi ise, kan hacmini ve arter basıncını yeterli seviyeye çıkartarak dolaşım sistemini sadece yaşamı sürdürebilecek seviyeye değil, tamamen normal hale getirebilmektir.

Bölüm 18'de arter basıncındaki akut değişikliklere karşı ilk savunmanın sinirsel kontrol mekanizmaları olduğunu gördük. Bu bölümde ise, ikinci korunma mekanizması olarak arter basıncının uzun süreli kontrolünde böbreklerin rolünü vurguladık. Ancak bilmecenin başka parçaları da bulunmaktadır. **Şekil 19-17** bütün bu parçaları birleştirmeye yardım etmektedir.

Şekil 19-17 kısa (saniyeler ve dakikalar içinde) ve uzun süreli (saatler ve günler boyunca) kontrol yanıtlarını, sekiz adet arter basıncı kontrol mekanizmasının geribildirim kazancı şeklinde ifade edilerek göstermektedir. Bu mekanizmalar üç gruba ayrılabilir: (1) saniyeler ve dakikalar içinde hızlı olarak harekete geçenler, (2) dakika veya saatler sürecek orta derecede bir zaman dilimi içinde harekete geçenler ve (3) günler, aylar ve yıllar sürecek uzun süreli arter basıncı kontrolünü sağlayan mekanizmalar.

Saniyeler veya Dakikalar İçinde Hızla Devreye Giren Basınç Kontrol Mekanizmaları. Hızlı görev yapan basınç kontrol mekanizmalarının neredeyse tamamı



Şekil 19-17. Arter basıncında meydana gelen bir sorun sonucu çeşitli arter basıncı kontrol mekanizmalarının değişik dönemlerdeki yaklaşık etki güçleri. Özellikle birkaç hafta içinde oluşan böbrek-vücut sıvı basıncı kontrol mekanizmasının sonsuz kazanım (∞) özelliğine dikkat ediniz. MSS, merkezi sinir sistemi *(Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980'den değiştirilerek).*

akut sinirsel refleksler ya da diğer sinirsel yanıtlardır. **Şekil 19-17**'de üç mekanizmanın saniyeler içinde yanıt verdiğine dikkat ediniz. Bunlar (1) baroreseptör geribildirim mekanizması, (2) merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtı ve (3) kemoreseptör mekanizmasıdır. Bu mekanizmalar sadece saniyeler içinde harekete geçmekle kalmaz ayrıca oldukça güçlü yanıtlar oluştururlar. Ciddi kanama sonucu olduğu gibi, herhangi bir akut basınç düşüşünden sonra, sinirsel mekanizmalar (1) venlerde kasılma ile kalbe kan dönüşünü sağlar, (2) kalp atım hızını ve kasılma gücünü artırarak kalbin kan pompalama kapasitesini artırır ve (3) periferdeki arteriyollerin çoğunda kasılma oluşturarak kanın arter dışına akışını engeller. Tüm bu etkiler arter basıncını yaşam sınırları içinde tutabilmek için hemen devreye girerler.

Fazla kan transfüzyonu gibi nedenlerle basınç ani olarak çok yükselirse aynı kontrol mekanizmaları tersine çalışarak basıncı tekrar normale döndürür.

Dakikalar Sonra Etki Gösteren Basınç Kontrol Mekanizmaları. Bazı basınç kontrol mekanizmaları akut arter basıncı değişikliklerinden sadece birkaç dakika sonra belirgin yanıtlar oluşturur. Bu mekanizmalardan üçü **Şekil 19-17**'de gösterilmiştir: (1) renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizması, (2) damarlarda stres-gevşeme ve (3) gereksinim duyulduğunda kan hacminin ayarlanması için kapiller duvarlarından dolaşım içine ya da dışına sıvı geçişi.

Arter basıncının yarı-akut düzenlenmesinde renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin rolünü enine boyuna tartışmış bulunuyoruz. *Stres-gevşeme mekanizması* aşağıdaki örnekle açıklanabilir: Kan damarlarındaki basınç çok yükseldiğinde bu damarlar gerilmeye başlar ve dakikalar hatta saatler boyunca bu gerilmeleri devam eder. Bunun sonucunda damarlardaki basınç normale döner. Damarlarda devam eden bu gerilme *stres-gevşeme* mekanizması olarak adlandırılır ve orta-vadeli bir basınç "tamponu" olarak işlev görür.

Kapiller sıvı geçişi mekanizması, basitçe kapiller basıncı çok düştüğünde kapiller zarlardan geçerek dokudan dolaşıma sıvının emilmesi ve kan hacminin artması sonucunda dolaşımdaki basıncın yükseltilmesi anlamına gelir. Bunun aksine, kapiller basınç çok yükseldiğinde sıvı dolaşım dışına çıkar ve bu da kan hacmini azaltarak neredeyse dolaşımdaki tüm basınçları düşürür.

Bu üç orta-vadeli etki mekanizması aktivitelerini 30 dakika ile birkaç saat içinde gösterirler. Bu süre içinde sinirsel mekanizmalar giderek aktivitelerini kaybederler; bu da sinirsel olmayan orta-vadeli bu basınç kontrol mekanizmalarının önemini açıklamaktadır.

Arter Basıncının Düzenlenmesinde Uzun Süreli Mekanizmalar. Bu bölümün amacı böbreklerin uzun süreli arter basıncı kontrolündeki rolünü açıklamaktır. **Şekil 19-17**'nin en sağında gösterilen böbrek-kan hacmi basınç kontrol mekanizması (böbrek-vücut sıvısı basınç kontrol sistemi ile aynı mekanizma) birkaç saat içinde belirgin bir yanıt oluşturur, ancak arter basıncı kontrolünde *neredeyse sonsuza kadar uzun* bir geribildirim kazanımı oluşturur. Böylece bu mekanizma arter basıncını kısmen değil, neredeyse tümüyle böbreklerden normal su ve tuz atılmasını sağlayacak seviyeye geri döndürebilmektedir. Bu noktada okuyucu bu bölümün ana konusu olan bu kavramı anlamış olmalıdır.

Böbrek-vücut sıvısı mekanizmasının basınç düzenleme düzeyini birçok faktör etkileyebilir. Bunlardan biri **Şekil 19-17**'de görülen aldosterondur. Arter basıncındaki azalma sonucunda birkaç dakika içinde salgılanması artan aldosteron, takip eden saatler ya da günler boyunca böbrek-vücut sıvısı mekanizmasının basınç kontrolü ile ilgili özelliklerini değiştirmede önemli bir rol oynar.

Özellikle önemli olan, renin-anjiyotensin sistemi ile aldosteron ve böbrek-vücut sıvısı mekanizmaları arasındaki ilişkidir. Örneğin kişinin tuz alımı günden güne çok farklılık gösterir. Bu bölümde, eğer renin-anjiyotensin sistemi tam olarak işlev görüyorsa tuz alımının normalin onda biri ya da normalin 10-15 katı olmasının, ortalama arter basıncını sadece birkaç mm Hg değiştirdiğini görmüştük. Buna karşın, işlevsel renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi olmadığında arter basıncı tuz alımındaki değişikliklere çok duyarlı olacaktır.

Böylece, arter basıncı kontrol mekanizmaları, yaşam kurtarıcı önemdeki sinirsel basınç kontrolü ile başlayıp orta-vadeli basınç düzenleme mekanizmalarının süreğen düzenlemesi ile sürer. Son olarak da, böbrek-vücut sıvıları mekanizmasının uzun süreli basınç seviyesi ayarlamaları ile denge halini korur. Bu uzun süreli mekanizma da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sinir sistemi ile karşılıklı etkileşimde bulunur. Özel amaçlar için özel kontrol kapasitesi gösteren diğer bazı faktörlerle de birlikte hareket etmektedir.

Kaynaklar

Brands MW: Chronic blood pressure control. Compr Physiol 2:2481, 2012.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 42:1206, 2003.

Coffman TM: Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. Nat Med 17:1402, 2011.

Cowley AW: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, daSilva AA, doCarmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hall ME, Juncos L, Wang Z, Hall JE: Obesity, hypertension and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. Hypertension 57:880, 2011.

Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. Clin Sci (Lond) 125:311, 2013.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med 139:761, 2003.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta Physiol (Oxf) 208:224, 2013.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

BÖLÜM 20

Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Düzenlenmeleri

Kalp debisi, kalp tarafından bir dakikada aorta pompalanan kan miktarıdır. Bu aynı zamanda dolaşımda akan kan miktarıdır. Kalp debisi, vücudun tüm dokularının kan akımının toplamı olduğu için, dolaşımla ilgili olarak göz önüne almamız gereken en önemli faktörlerden biridir

Venöz dönüş, venlerden sağ atriyuma bir dakikada akan kan miktarıdır. Venöz dönüş ve kalp debisi, kanın kalpte veya akciğerlerde geçici olarak depolandığı veya uzaklaştırıldığı birkaç vuru dışında, birbirine eşit olmak zorundadır.

KALP DEBİSİNİN İSTİRAHAT VE AKTİVİTE SIRASINDAKİ NORMAL DEĞERLERİ

Kalp debisi vücudun etkinlik düzeyiyle büyük ölçüde değişir. Bu nedenle, (1) bazal metabolizma düzeyi, (2) kişinin egzersiz yapması, (3) yaşı ve (4) vücut büyüklüğü gibi faktörler, diğerlerine nazaran kalp debisini doğrudan etkiler.

Genç, sağlıklı erkeklerde kalp debisinin istirahatteki düzeyi ortalama 5,6 L/dak civarındadır. *Kadınlar* için bu değer yaklaşık 4,9 L/dak'dır. Artan yaşla, vücut aktivitesi ve bazı dokuların kütlesi azaldığı için (örneğin iskelet kası), yaş faktörü göz önüne alındığında, çoğu kez istirahatteki bir erişkin için kalp debisi yuvarlak bir rakamla 5 L/dak olarak belirtilir.

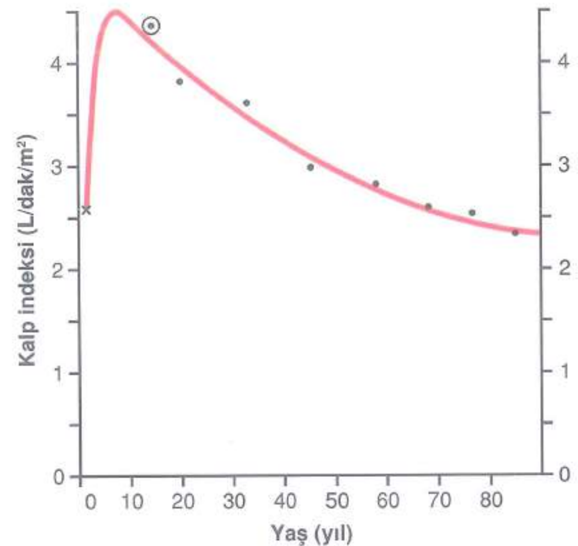
Kalp İndeksi

Deneyler, kalp debisinin yaklaşık olarak vücut yüzeyiyle orantılı olarak arttığını göstermiştir. Bu nedenle kalp debisi yerine, *vücut yüzeyinin metrekaresi başına düşen kalp debisi* anlamına gelen *kalp indeksi* terimi sıklıkla kullanılır. 70 kilogram ağırlığındaki normal bir insan 1,7 metrekare vücut yüzeyine sahiptir; bu da erişkinler için normal ortalama kalp indeksinin 3 L/dak/ m^2 olduğu anlamına gelir.

Yaşın Kalp Debisi Üzerindeki Etkisi. **Şekil 20-1** farklı yaşlardaki kalp debisini, kalp indeksi olarak göstermektedir. Hızla artarak 10 yaşında 4 L/dak/m^2'den daha yüksek değerlere ulaşan kalp indeksi, 80 yaşında yaklaşık 2,4 L/dak/m^2'ye düşer. Bu bölümde daha sonra açıklayacağımız gibi, kalp debisi yaşam boyunca tüm vücuttaki metabolik aktiviteyle yaklaşık olarak doğru orantılı biçimde düzenlenmektedir. Bu nedenle azalan kalp indeksi, yaşla birlikte azalan aktivite veya kas kütlesinin bir göstergesidir.

KALP DEBİSİNİN VENÖZ DÖNÜŞ TARAFINDAN KONTROLÜ-KALBİN FRANK-STARLING MEKANİZMASI

Kalp debisinin venöz dönüş tarafından kontrol edildiği belirtildiği zaman, kalp debisinin birincil kontrolünün kalbin kendisinde olmadığı anlatılmaktadır. Bunun yerine, *venöz dönüş* olarak adlandırılan, venlerden kalbe kan akışını etkileyen perifer dolaşımına ait çeşitli faktörler tarafından birincil olarak kontrol edilir.



Şekil 20-1. Farklı yaşlardaki insanlar için kalp indeksi (vücut yüzeyinin metrekaresi başına kalp debisi). *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

Kalp debisinin kontrolünde genellikle perifere ait faktörlerin çok önemli olmasının ana sebebi; venlerle sağ atriyuma gelen kan miktarı ne olursa olsun, kalbin tüm kanı otomatik olarak pompalanmasını sağlayan bir mekanizmaya sahip olmasıdır. *Kalbin Frank-Starling yasası* denilen bu mekanizma Bölüm 9'da tartışılmıştır. Bu yasa temel olarak, kalbe gelen kan miktarı arttığı zaman, kalp bölmelerinin duvarının gerildiğini ifade eder. Gerilmenin bir sonucu olarak kalp kası, artmış bir güçle kasılır ve bu da sistemik dolaşımdan gelen fazla kanı boşaltır. Bundan dolayı, kalbe gelen kan otomatik olarak hiç gecikmeden aorta pompalanır ve tekrar dolaşıma katılır.

Bölüm 10'da tartışılmış olan diğer bir önemli faktör de kalbin gerilmesinin daha hızlı pompalamaya ve kalp atım hızının artmasına neden olmasıdır. Yani sağ atriyum duvarındaki *sinüs düğümünün* gerilmesi, kalp hızını yüzde 10-15 artıracak kadar düğümün ritmi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Ek olarak, gerilmiş sağ atriyum *Bainbridge refleksi* olarak adlandırılan, önce beyindeki vazomotor merkeze geçen, daha sonra sempatik sinirler ve vagus yoluyla kalbe dönen sinirsel bir refleksi başlatarak da kalp hızını artırır.

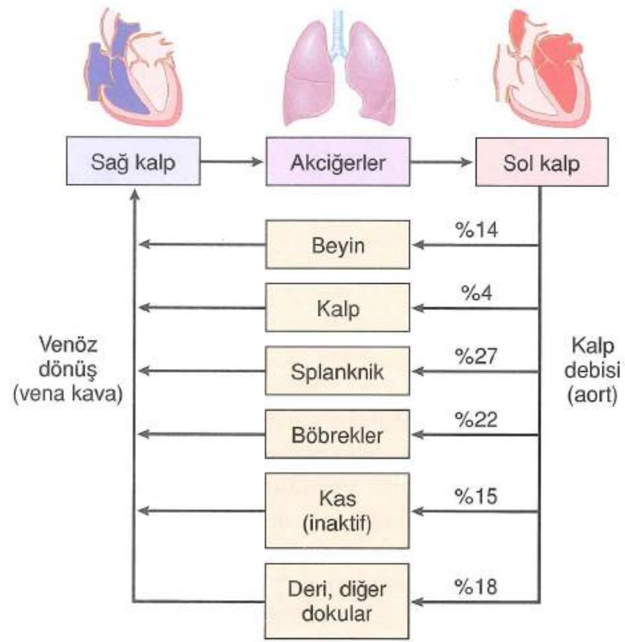
Kalp debisi, *çoğu normal ve stressiz koşullarda,* başlıca venöz dönüşünü belirleyen perifere ait faktörlerce kontrol edilir. Bununla birlikte, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, kalbe dönen kan miktarı kalbin pompalayabileceğinden fazla olduğunda, kalp debisini belirleyen sınırlayıcı faktör kalp olacaktır.

KALP DEBİSİ VÜCUTTAKİ TÜM DOKU KAN AKIMLARININ TOPLAMIDIR—YEREL KAN AKIMININ ÇOĞUNU DOKU METABOLİZMASI DÜZENLER

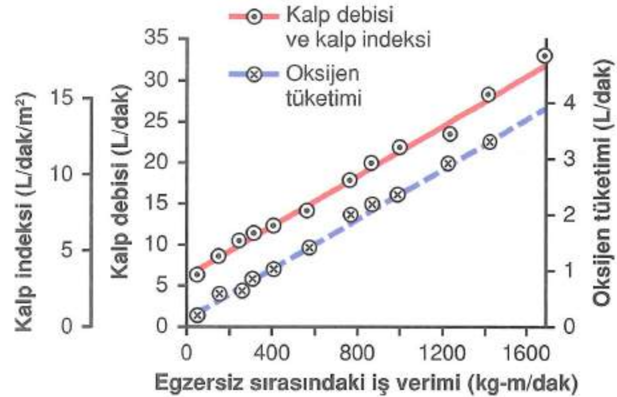
Kalbe venöz dönüş, perifer dolaşımının tüm bireysel doku bölümlerinden geçen yerel kan akımlarının toplamıdır (**Şekil 20-2**). Bu nedenle, kalp debisinin düzenlenmesinin tüm yerel kan akımı düzenlenmelerinin toplamı olduğu anlaşılmaktadır.

Yerel kan akımını düzenleyen mekanizmalar Bölüm 17'de tartışılmıştır. Çoğu dokuda kan akımı, başlıca o dokunun metabolizmasıyla orantılı olarak artar. Örneğin, doku oksijen tüketimi arttığı zaman yerel kan akımı hemen daima artar; bu etki **Şekil 20-3**'te farklı egzersiz düzeyleri için gösterilmiştir. Egzersiz esnasındaki iş yükü düzeyinin her artışında, oksijen tüketiminin ve kalp debisinin birbirine paralel olarak arttığına dikkat ediniz.

Özetle, kalp debisi genellikle vücuttaki yerel kan akımını kontrol eden çeşitli faktörlerin hepsinin toplamı tarafından belirlenir. Yerel kan akımlarının tümü venöz dönüşü oluşturmak üzere toplanır ve kalp de dönen bu kanı sistemde tekrar dolaşmak üzere otomatik şekilde arterlere geri pompalar.

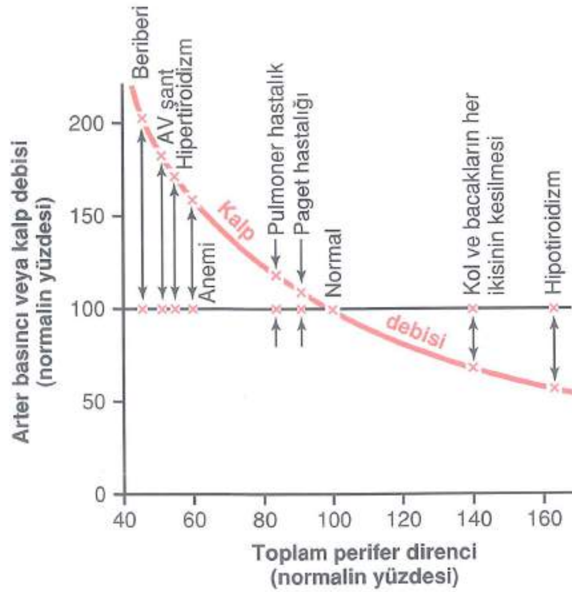


Şekil 20-2. Kalp debisi venöz dönüşe eşittir; doku ve organ kan akımlarının toplamıdır. Kalbin ağır şekilde zayıfladığı ve venöz dönüşü yeterli pompalayamadığı durumlar haricinde, kalp debisi (toplam doku kan akımı) daha çok vücudun organ ve dokularının metabolik ihtiyaçları tarafından belirlenir.

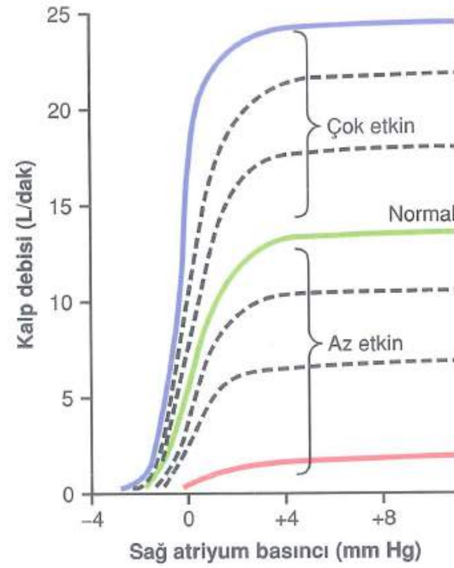


Şekil 20-3. Artan egzersiz düzeylerinin artan kalp debisi (*kırmızı sürekli çizgi*) ve oksijen tüketimine (mavi *kesikli çizgi*) etkisi. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

Arteryel Basınç Sabit Olduğunda Uzun Süreli Kalp Debisi Toplam Perifer Direnci ile Ters Olarak Değişir. **Şekil 20-3**, **Şekil 19-6** ile aynıdır. Kalp debisinin kontrolündeki çok önemli bir ilke burada tekrar gösterilmektedir: Pek çok koşulda, arter basıncı değişmediği sürece, uzun süreli kalp debisi düzeyi toplam perifer direncindeki değişikliklerle zıt olarak değişmektedir. **Şekil 20-4**'te toplam perifer direnci tamamen normal olduğunda (şekildeki yüzde 100 işareti) kalp debisinin de normal olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 20-4. Farklı toplam periferik direnç düzeylerinin kalp debisi üzerindeki kronik etkileri. Toplam perifer direnciyle kalp debisi arasındaki ters ilişki görülmektedir AV, arteriyovenöz *(Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders, 1980).*



Şekil 20-5. Normal kalp, az etkin ve çok etkin kalp için kalp debisi eğrileri. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

Bu durumda, toplam perifer direnci normalin üzerine çıktığında kalp debisi düşer; tersine toplam perifer direnci azaldığında kalp debisi artar. Bölüm 14'te bahsedilen Ohm yasasının aşağıdaki haline dikkat edilirse bu durum kolayca anlaşılabilir:

$$\text{Kalp Debisi} = \frac{\text{Arter basıncı}}{\text{Toplam Perifer Direnci}}$$

Böylece, toplam perifer direncinin uzun süreli düzeyi değiştiği zaman (ancak dolaşımın diğer işlevleri değişmediğinde), kalp debisi nicelik olarak tamamen zıt yönde değişir.

KALBİN ULAŞABİLECEĞİ KALP DEBİSİ SINIRLIDIR

Kalbin pompalayabileceği kanın miktarının belirli sınırları vardır ve bu sınırlar nicel olarak *kalp debisi eğrileri* ile ifade edilebilir.

Şekil 20-5'te sağ atriyumun her basınç düzeyine karşılık dakikadaki kalp debisini gösteren *normal kalp debisi eğrisi* gösterilmektedir. Bu eğri, Bölüm 9'da tartışılan *kalp fonksiyon eğrisi* tiplerinden biridir. Bu normal kalp debisi eğrisinin plato düzeyinin yaklaşık 13 L/dak, yani 5 L/dak civarında olan normal kalp debisinin 2,5 katı, olduğuna dikkat ediniz. Buna göre, özel bir uyarılma olmadan çalışan normal bir insan kalbi, kalbin kendisi kalp debisinin kontrolünde sınırlayıcı faktör haline gelmeden, normal venöz dönüşün 2,5 katı miktarındaki venöz dönüşü pompalayabilir.

Şekil 20-5'te normal olarak kan pompalamayan kalplere ait bazı kalp debisi eğrileri gösterilmiştir. Üstteki eğriler normalden daha iyi pompalayan *çok etkin kalpler,* alttaki eğriler normalin altında kan pompalayan *az etkin kalpler* içindir.

Çok Etkin Kalbe Neden Olan Faktörler

Kalbi normalden daha iyi bir pompa haline getirebilen iki tip faktör: (1) sinirsel uyarı ve (2) kalp kasının hipertrofisidir.

Sinirsel Uyarılma Kalbin Pompalamasını Arttırır. Bölüm 9'da; (1) sempatik *uyarılma* ve (2) parasempatik *inhibisyon* birleşiminin kalbin pompa etkinliğini artırmak için iki şey yaptığını gördük: (1) kalp hızını büyük oranda artırır—gençlerde bazen normal düzey olan 72 atım/dak'dan 180-200 atım/dak'ya kadar—ve (2) kalbin kasılma gücünün normalin iki katına kadar çıkarır (artmış "kontraktilite" adı verilir). Bu iki etkinin birleşmesiyle, kalbin maksimum sinirsel uyarısı, **Şekil 20-5**'te en üstte 25 L/dak düzeyindeki eğride görüldüğü gibi, kalp debisinin plato düzeyini normal plato eğrisinin hemen hemen iki katına çıkarabilir.

Kalp Hipertrofisi Pompa Etkinliğini Arttırır. Kalpte hasar yapacak kadar aşırı olmayan uzun süreli artmış iş yükü, ağır egzersizin iskelet kaslarında hipertrofiye neden olması gibi, kalp kasının kütlesinde ve kasılma gücünde artışa yol açar. Örneğin, maraton koşucularının kalbinde yüzde 50-75 kütle artışı yaygındır. Bu durum, kalp debisi eğrisinin plato düzeyini bazen yüzde 60-100 artırır ve bu nedenle kalbin, kalp debisinin alışılmış miktarlarından çok daha fazla kan pompalamasına izin verir.

Maraton koşucularındaki gibi kalbin sinirsel uyarılması ve hipertrofisi birleşirse; toplam etki, kalbin ortalama bir bireydeki düzeyin yaklaşık 2,5 katı, yani dakikada 30-40 litre kan pompalamasına izin verebilir. Bu artmış pompalama düzeyi koşucunun koşma süresini belirleyen en önemli faktörlerden biridir.

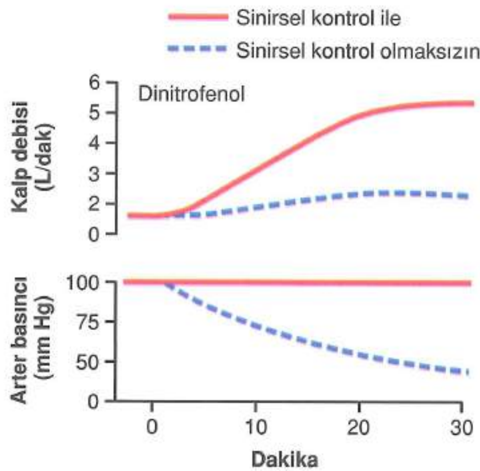
Az Etkin Kalbe Neden Olan Faktörler

Kalbin kan pompalama yeteneğini azaltan herhangi bir faktör etkinliğinin azalmasına neden olur. Kalbin kan pompalama yeteneğini azaltan bazı faktörler şunlardır:

- Kalbin kanı pompalamak için yenmesi gereken arter basıncının, ağır hipertansiyondaki gibi artması
- Kalbin sinirsel uyarılmasının inhibisyonu
- Anormal kalp ritmi veya kalp atım hızına yol açan patolojik faktörler
- Kalp krizine yol açabilen koroner arter tıkanıklığı
- Kalp kapak hastalıkları
- Konjenital kalp hastalığı
- Miyokardit (kalp kasının inflamasyonu)
- Kalp hipoksisi

KALP DEBİSİNİN KONTROLÜNDE SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ

Perifer Kan Damarları Genişlediği, Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Arttığı Zaman Arter Basıncının Sürdürülmesinde Sinir Sisteminin Önemi. **Şekil 20-6**, otonom sinir sistemi çalıştığı ve çalışmadığı zaman, kalp debisinin kontrolünde ortaya çıkan önemli bir farklılığı göstermektedir. Sürekli eğriler, vücuttaki tüm dokuların metabolizmasını yaklaşık dört katına çıkaran bir madde olan dinitrofenol uygulanmasına bağlı olarak, perifer kan damarlarında oluşan yoğun dilatasyonun normal bir köpekteki etkisini göstermektedir.



Şekil 20-6. Kalp debisinin kontrolünde, arter basıncının sinirsel etki ile sürdürülmesinin bir önkoşul olarak önemini gösteren köpek deneyi. Basınç kontrolü olduğunda, metabolik uyaran dinitrofenolün kalp debisini büyük ölçüde artırdığına, basınç kontrolünün olmadığında ise arter basıncının düştüğüne ve kalp debisinin ise çok az arttığına dikkat ediniz *(Dr. M. Banet'in deneylerinden elde edilmiştir).*

Sağlam sinirsel kontrol mekanizmaları sayesinde, periferdeki tüm kan damarlarının genişlemesi arter basıncında neredeyse değişikliğe yol açmazken, kalp debisini yaklaşık dört kat arttırmıştır. Bununla birlikte, sinir sisteminin otonom kontrolü bloke edildikten sonra, damarların dinitrofenolle dilatasyonu (kesikli eğriler) arter basıncında normalin yaklaşık yarısı kadar ciddi bir düşmeye yol açmış ve kalp debisi 4 kat yerine yalnızca 1,6 kat artmıştır.

Dolayısıyla, periferdeki dokular venöz dönüşü artırmak amacıyla damarları genişlettiği zaman, yüksek kalp debisinin sağlanması için normal arter basıncının sinirsel refleksler tarafından Bölüm 18'de açıklanan mekanizmalarla korunması gereklidir.

Egzersiz Sırasında Arter Basıncının Artışına Sinir Sisteminin Etkisi. Egzersiz sırasında, aktif iskelet kaslarının metabolizmasındaki yoğun artış doğrudan kaslardaki arteriyollere etki ederek onları gevşetir ve kas kasılmasının sürdürülmesi için gerekli olan oksijenin ve diğer besin maddelerinin sağlanmasına izin verir. Gerçekte bu durumun, toplam perifer direncinde büyük bir azalmaya neden olmasına bağlı olarak normalde arter basıncını da düşürmesi beklenir. Bununla birlikte, sinir sistemi durumu hızla kompanse eder. Kaslara motor sinyaller gönderen beyin aktivitesi, otonom merkezlere de dolaşım aktivitesini uyaran eşzamanlı sinyaller göndererek büyük venlerde daralma ile kalp hızında ve kontraktilitesinde artmaya sebep olur. Beraberce etki eden bütün bu değişiklikler, arter basıncını normalin de üzerine çıkartarak, aktif kaslara daha da fazla kan akımının yönlendirilmesini sağlar.

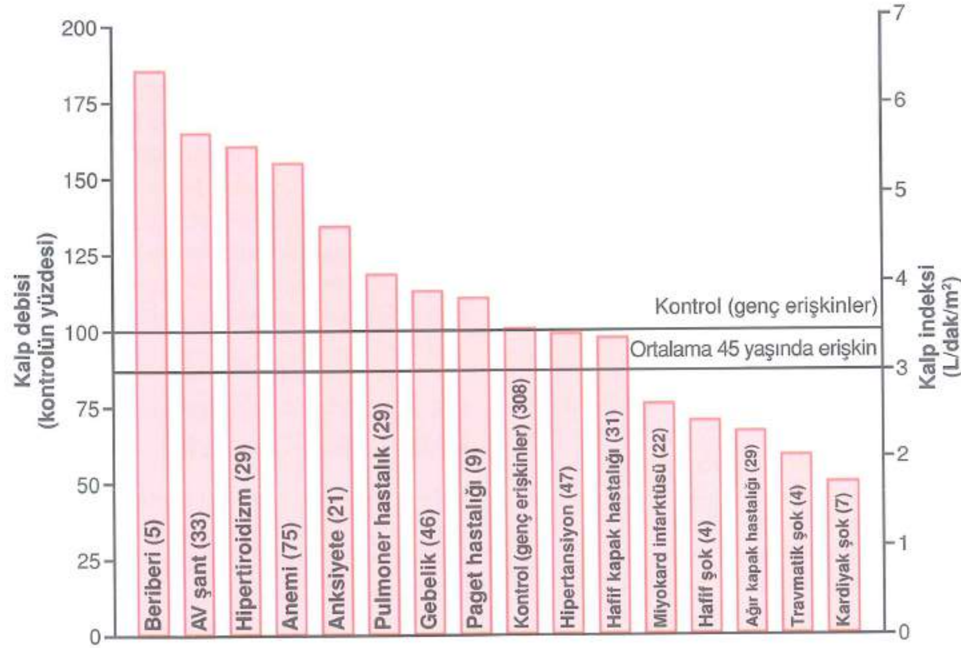
Özet olarak, yerel dokulardaki damarlar genişleyip venöz dönüşü ve kalp debisini normalin üzerine çıkardığı zaman, sinir sistemi son derece önemli bir rol oynayarak arter basıncının zarar verecek kadar düşük düzeylere inmesini önler. Ayrıca egzersiz esnasında sinir sistemi daha da ileri düzenlemelerle, arter basıncının normalin üstüne çıkması için ilave sinyaller sağlar ve böylece kalp debisini fazladan yüzde 30-100 arttırır.

Patolojik Olarak Yüksek ve Düşük Kalp Debileri

Sağlıklı insanlarda ortalama kalp debisi kişiden kişiye değişiklik göstermeyip, şaşırtıcı derecede sabittir. Bununla birlikte, çok sayıda klinik bozukluk yüksek veya düşük kalp debilerine sebep olabilir. Bunların önemli olanlarından bazıları **Şekil 20-7**'de gösterilmiştir.

Toplam Perifer Direncindeki Azalma Nedeniyle Oluşan Yüksek Kalp Debisi

Şekil 20-7'nin sol tarafı normalden yüksek kalp debisine sıklıkla neden olan durumları tanımlamaktadır. Bu durumların hepsinin ayırıcı özelliklerinden biri, toplam perifer direncin-



Şekil 20-7. Çeşitli patolojik koşullarda kalp debisi. Parantez içindeki sayılar her bir koşulda incelenen hasta sayısını vermektedir. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulotory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973).*

de kronik azalma sonucu ortaya çıkmalarıdır. Daha sonra açıklayacağımız gibi, bu durumların hiçbirisi kalbin kendisinin aşırı uyarılmasından kaynaklanmaz. Şimdi perifer direncini azaltabilen ve aynı anda kalp debisini normalin üstüne çıkartan koşulların bazılarına bakalım.

1. *Beriberi.* Bu hastalık diyette *tiyamin* (B_1 *vitamini)* miktarının yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. Bu vitaminin eksikliği, dokuların bazı hücresel besinleri kullanma yeteneğinin azalmasına yol açar ve daha sonra yerel doku kan akımı mekanizmaları belirgin kompansatuvar vazodilatasyona neden olur. Bazen toplam perifer direnci normalin yarısına kadar iner. Bunun sonucunda venöz dönüş ve kalp debisinin uzun dönem seviyeleri de sıklıkla normalin iki katına çıkar.
2. *Arteriyovenöz fistül (şant).* Daha önce de belirttiğimiz gibi, büyük arterlerle büyük venler arasında bir fistül (*AV şant* olarak da adlandırılır) oluştuğu zaman çok büyük miktarlarda kan doğrudan arterden vene akar. Bu da toplam perifer direncini çok azaltarak venöz dönüşü ve kalp debisini artırır.
3. *Hipertiroidizm.* Hipertiroidizmde vücuttaki çoğu dokunun metabolizması çok artmış durumdadır. Oksijen kullanımı artar ve dokulardan vazodilatör ürünler serbestlenir. Bu nedenle, vücudun her tarafındaki yerel doku kan akımının kontrol reaksiyonları nedeni ile, toplam perifer direnci belirgin şekilde düşer; sonuç olarak, venöz dönüş ve kalp debisi sıklıkla normalin yüzde 40-80 üzerine çıkar.
4. *Anemi.* Anemide perifere ait iki etki toplam perifer direncini büyük miktarda düşürür. Bunlardan biri düşük eritrosit konsantrasyonu sonucu kan viskozitesindeki azalmadır. Diğeri dokulara azalmış oksijen taşınmasının neden olduğu yerel vazodilatasyondur. Sonuç olarak kalp debisi büyük oranda artar.

Arter basıncı çok fazla azalmadığı sürece, toplam perifer direncini kronik olarak azaltan diğer bütün faktörler de kalp debisini artırır.

Düşük Kalp Debisi

Şekil 20-7'nin sağ tarafında anormal düşük kalp debisine neden olan birkaç durum gösterilmiştir. Bu durumlar iki gruba ayrılır: (1) kalbin pompa etkinliğinin azalmasına ve (2) venöz dönüşün azalmasına neden olan bozukluklar.

Kalbe Ait Faktörler Nedeni ile Kalp Debisindeki Azalma. Herhangi bir sebeple kalp ağır hasar gördüğü zaman, kalbin sınırlı pompalama düzeyi dokular için gereken yeterli kan akımının altına düşebilir. Bunun bazı örnekleri arasında (1) *şiddetli koroner kan damarı tıkanıklığı ve takiben miyokard infarktüsü,* (2) *ağır kalp kapak hastalığı,* (3) *miyokardit,* (4) *kalp tamponadı* ve (5) *kalbin metabolik bozuklukları* yer alır. Bunlardan düşük kalp debisiyle sonuçlanmış birkaç tanesinin etkisi **Şekil 20-7**'de sağda gösterilmektedir.

Kalp debisi, vücudun her tarafındaki dokular beslenme eksikliği çekmeye başlayacak kadar düştüğü zaman oluşan bu duruma *kardiyak şok* denir. Bu durum Bölüm 22'de kalp yetmezliği ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

Kalple İlgili Olmayan Perifere Ait Faktörlere Bağlı Kalp Debisinde Oluşan Azalma—Azalmış Venöz Dönüş. Venöz dönüşü bozan herhangi bir olay kalp debisinde de azalmaya neden olabilir. Bu faktörlerin bazıları şunlardır:

1. *Azalmış kan hacmi.* Kalp debisinde azalmaya neden olan en yaygın kalbe ait olmayan perifer faktörü, kan hacminin azalmasıdır ve en sık olarak kanama sonucunda ortaya çıkar. Kan kaybı, damar sisteminin doluluğunu, öyle düşük bir düzeye indirir ki, perifer damarlarında kanın kalbe geri dönmesi için yüksek perifer damar basıncı yaratmaya yeterli kan kalmaz.
2. *Akut venöz dilatasyon.* Akut venöz dilatasyon, sıklıkla sempatik sinir sisteminin aniden inaktif olmasıyla meydana gelir. Örneğin bayılma, çoğu kez sempatik sinir sistemi aktivitesinin birden kaybolmasına bağlı olarak periferdeki kapasitans damarlarının, özellikle venlerin, belirgin genişlemesi sonucu meydana gelir. Bu dilatasyon damar sisteminin doluş basıncını düşürür, çünkü kan hacmi bu gevşemiş periferdeki kan damarlarında artık yeterli basınç oluşturamaz. Sonuç olarak, kan damarlarda "göllenir" ve kalbe normal durumdaki kadar hızlı geri dönmez.
3. *Büyük venlerin tıkanması.* Nadiren, kalbe kan taşıyan büyük venler tıkanır ve perifer damarlardaki kan kalbe geri dönemez. Buna bağlı olarak da kalp debisi belirgin şekilde azalır.
4. *Doku kütlesinde, özellikle iskelet kası kütlesinde azalma.* Normal olarak yaşlanmayla veya uzun süre fiziksel aktivite yapmamaya bağlı olarak iskelet kaslarında bir azalma meydana gelir. Bu azalma toplam oksijen tüketimini ve kasların ihtiyacı olan kan akımını azaltarak iskelet kası kan akımının ve kalp debisinin düşmesine yol açar.
5. *Dokuların metabolizma hızında azalma.* Eğer uzun süreli yatak istirahatı sırasında iskelet kaslarında oluştuğu gibi doku metabolizmasının hızı düşerse, dokuların oksijen tüketimi ve besin ihtiyacı da azalacaktır. Bu durum, dokuların kan akımını azaltarak kalp debisinde azalmaya neden olur. *Hipotiroidizm* gibi diğer bazı durumlar ise metabolizma hızını azaltarak doku kan akımını ve kalp debisini düşürebilir.

Eğer kalp debisi dokulara yeterli besin sağlayacak düzeyin altına düşerse, düşük kalp debisinin sebebinin perifere veya kalbe ait bir faktör olup olmadığına bakılmaksızın kişinin *dolaşım şokuna* uğradığı söylenir. Bu durum birkaç dakika ile birkaç saat içerisinde öldürücü olabilir. Bölüm 24'te ayrıntılı olarak tartışılan dolaşım şoku, oldukça önemli klinik bir problemdir.

KALP DEBİSİNİN DÜZENLENMESİNİN DAHA NİCEL DEĞERLENDİRİLMESİ

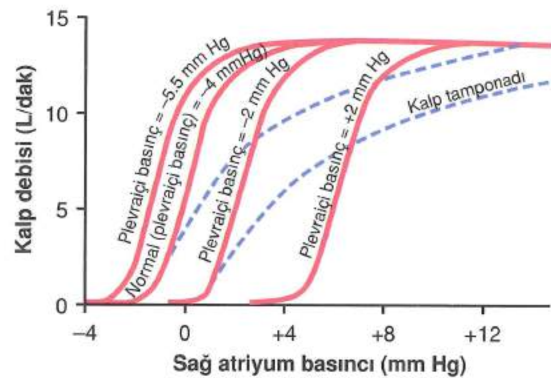
Kalp debisinin düzenlenmesiyle ilgili buraya kadarki tartışmamız, kalp debisini en basit koşullarda kontrol eden faktörleri anlamaya yeterlidir. Bununla birlikte, şiddetli egzersiz, kalp yetmezliği ve dolaşım şoku gibi özellikle stres altındaki durumlarda kalp debisinin düzenlenmesini anlamak için, ilerleyen bölümlerde daha karmaşık nicel analizler verilmiştir.

Daha nicel analiz yapabilmek için, kalp debisinin düzenlenmesiyle ilgili iki temel faktörü ayırt etmek gerekir: (1) *kalp debisi eğrileriyle* gösterilen kalbin pompalama yeteneği ve (2) *venöz dönüş eğrileriyle* gösterilen kalbe venlerden kan akışını etkileyen perifere ait faktörler. Ardından, bu eğriler nicel şekilde bir araya getirilerek, aynı anda kalp debisini, venöz dönüşü ve sağ atriyum basıncını belirlemek için birbirlerini nasıl etkiledikleri gösterilebilir.

NİCEL DEĞERLENDİRMELERDE KULLANILAN KALP DEBİSİ EĞRİLERİ

Kalbin pompa etkinliğini nicel olarak açıklamak için kullanılan kalp debisi eğrilerinin bazıları, **Şekil 20-5**'te gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşağıda açıklandığı gibi, kalbin dışındaki basınç değişikliklerinin kalp debisi üzerinde oluşturduğu etkileri göstermek için bir grup ek eğri gerekir.

Kalbin Dışındaki Basıncın Kalp Debisi Eğrileri Üzerine Etkisi. **Şekil 20-8** kalp dışındaki basınç değişikliklerinin kalp debisi eğrisi üzerindeki etkisini göstermektedir. Normal dış basınç, -4 mm Hg'lık normal plevraiçi basınca (göğüs boşluğundaki basınç) eşittir. Şekilde plevraiçindeki basıncın -2 mm Hg'ya çıkmasının, tüm kalp debisi eğrisini aynı miktarda sağa kaydırdığına dikkat ediniz. Kalbin dışındaki artmış basıncı yenip kalp bölmelerini kanla doldurabilmek için sağ atriyum basıncında 2 mm Hg'lık ek bir artışa ihtiyaç olduğundan, bu kayma meydana gelir. Benzer şekilde plevraiçindeki basıncın +2 mm Hg'ya çıkması da sağ atriyum basıncının normal değeri olan -4 mm Hg'dan 6 mm Hg'lık bir artış gerektirir; böylece tüm kalp debisi eğrisi 6 mm Hg sağa kayar.

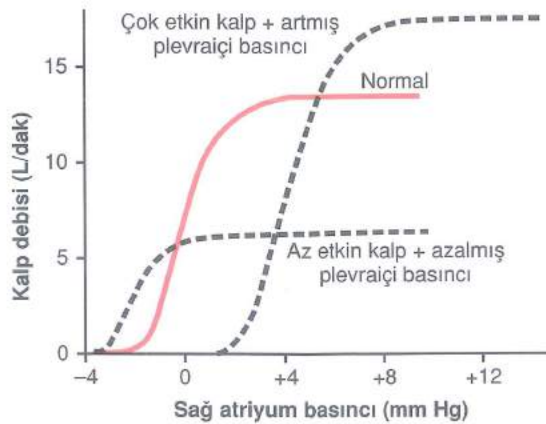


Şekil 20-8. Çeşitli plevraiçi basınç düzeylerinde ve farklı kalp tamponadı derecelerinde kalp debisi eğrileri. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regularion. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

Dış basıncı değiştirebilen ve dolayısıyla kalp debisi eğrisinde kaymaya neden olan faktörlerin bazıları şunlardır:

1. *Solunum sırasında plevraiçindeki basıncın döngüsel değişiklikleri,* normal solunum esnasında ±2 mm Hg iken zorlu solunum esnasında ±50 mm Hg kadar değişebilir.
2. *Negatif basınca karşı soluma,* eğriyi daha negatif bir sağ atriyum basıncına (sola) kaydırır.
3. *Pozitif basınçlı soluma,* eğriyi sağa kaydırır.
4. *Göğüs kafesinin açılması,* plevraiçi basıncını 0 mm Hg'ya çıkartarak kalp debisi eğrisini sağa 4 mm Hg kaydırır.
5. *Kalp tamponadı,* büyük miktarda sıvının kalp çevresindeki perikard boşluğunda birikmesi sonucunda kalbin dış basıncının artması ve eğrinin sağa kayması anlamına gelir. **Şekil 20-8**'de kalp tamponadının eğrinin üst bölümlerini alt bölümlerinden daha fazla sağa kaydırdığına dikkat ediniz, çünkü yüksek kalp debisi sırasında kalp boşlukları daha yüksek hacimlerle dolduğu için dış "tamponad" basıncı daha yüksek değerlere çıkar.

Kalp Debisi Eğrilerinin Farklı Kalıplarının Birleşimleri. **Şekil 20-9**, sonuçta oluşan kalp debisi eğrisinin, (a) kalbin dış basıncında ve (b) kalbin pompa etkinliğinde eşzamanlı oluşan değişikliklerin bir sonucu olarak değişebileceğini göstermektedir. Örneğin, çok etkin bir kalp ve artmış plevraiçi basınç kombinasyonu; kalbin artmış pompalama yeteneği sayesinde kalp debisinde en üst seviyede artışa yol açabilir, fakat kalp debisi eğrisi de artmış plevraiçi basınç nedeniyle sağa doğru (daha yüksek atriyum basınçlarına) kayabilir. Bu nedenle, kalbin pompalama kapasitesini bilmenin yanısıra, dış basınca ne olduğu da bilinirse, kalbin anlık kan pompalama yeteneği tek bir kalp debisi eğrisiyle ifade edilebilir.



Şekil 20-9. Kalp debisi eğrilerinde iki ana kalıbın birleşimi. Şekilde hem kalp dışındaki basınçta hem de kalbin pompa etkinliğinde oluşan değişikliklerin etkisi görülmektedir. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

VENÖZ DÖNÜŞ EĞRİLERİ

Kalbin düzenlenmesinin toplam analizinin yapılabilmesi için önce tüm sistemik dolaşım gözden geçirilmelidir. Sistemik dolaşımın işlevini analiz etmek için, önce hayvanın kalp ve akciğerini dolaşımından ayırarak yerlerine bir pompa ve yapay oksijenlendirme sistemi koyarız. Bundan sonra farklı dolaşım durumlarında sistemik dolaşımın nasıl çalıştığını belirlemek için kan hacmi, damar direnci ve sağ atriyumdaki santral venöz basınç gibi bazı faktörler değiştirilir. Bu çalışmalarda sistemik dolaşımdan kalbe dönüşü etkileyen üç temel faktör tespit edilir. Bunlar aşağıdadır:

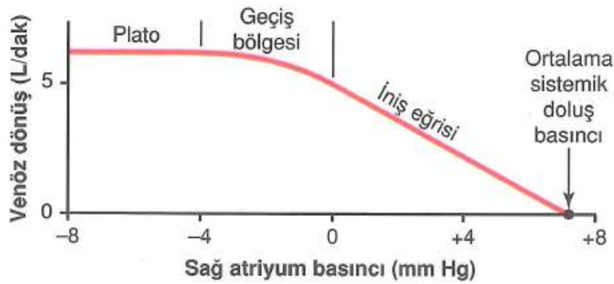
1. *Sağ atriyum basıncı,* venlerde geriye doğru bir güç oluşturarak kanın venlerden sağ atriyuma akışını engeller.
2. Sistemik dolaşımın doluş derecesi *(ortalama sistemik doluş basıncıyla* ölçülür) sistemik kanı kalbe yönelten güçtür (bütün kan akımı durdurulduğu zaman sistemik dolaşımın herhangi bir yerinde ölçülen basınçtır ve bunu daha sonra ayrıntılı olarak tartışacağız).
3. Perifer damarları ve sağ atriyum arasında *kan akımına direnç.*

Gelecek konuda açıklayacağımız gibi, bütün bu faktörler nicel olarak *venöz dönüş eğrisiyle* ifade edilebilir.

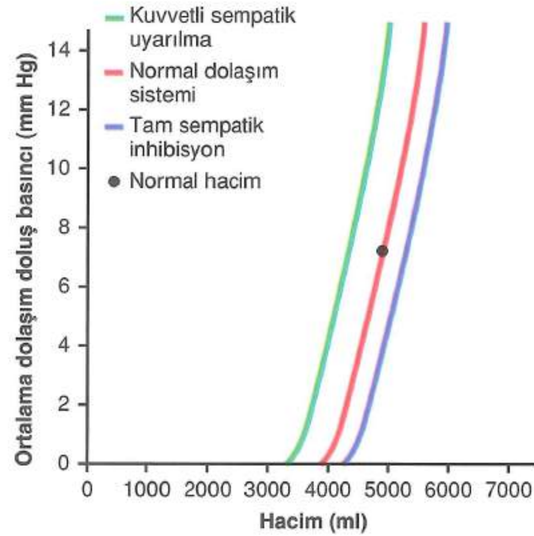
Normal Venöz Dönüş Eğrisi

Kalp debisi eğrisinin, kalp tarafından pompalanan kanın sağ atriyum basıncıyla ilişkisini göstermesine benzer şekilde, *venöz dönüş eğrisi de venöz dönüşü sağ atriyum basıncı ile ilişkilendirir,* yani farklı sağ atriyum basınçlarında sistemik dolaşımdan kalbe venöz kan akışının sağ atriyum basıncıyla ilişkisini gösterir.

Şekil 20-10'daki eğri *normal* venöz dönüş eğrisidir. Bu eğri, kalbin pompalama kapasitesi azaldığı ve sağ atriyum basıncında artışa neden olduğu zaman, artan atriyum basıncının sistemik dolaşımın venleri üzerindeki geriye doğru etkisiyle, kalbe venöz kan dönüşünün azaldığını gösterir. *Eğer bütün sinirsel dolaşım reflekslerinin etkileri engellenirse,* sağ atriyum basıncı yaklaşık +7 mm Hg'ya çıktığı zaman venöz dönüş sıfıra düşer. Sağ atriyum basıncındaki hafif artış venöz dönüşte şiddetli düşmeye neden olur; çünkü geri basınçtaki en ufak artış kanın kalbe dönmek yerine sistemik dolaşımda depolanmasına neden olur. Sağ atriyum basıncının artarak venöz göllenmeye



Şekil 20-10. Normal *venöz dönüş eğrisi*. Sağ atriyum basıncı atmosfer basıncının altına düştüğü zaman göğüse giren büyük venlerin kollabe olması platoya neden olur. Sağ atriyum basıncı ortalama sistemik doluş basıncına eşit olacak kadar yükseldiği zaman, venöz dönüşün sıfır olduğuna da dikkat ediniz.



Şekil 20-11. Toplam kan hacmindeki değişikliklerin ortalama sistemik doluş basıncına etkisi (yani, tüm dolaşım sisteminin "hacim-basınç eğrileri"). Bu eğriler kuvvetli sempatik uyarılmanın ve tam sempatik inhibisyonun etkilerini de göstermektedir.

neden olmasıyla beraber, azalmış venöz dönüş sebebiyle kalbin pompalaması da sıfıra yaklaşır. Sistemik dolaşımdaki tüm akım durduğu zaman, arter basıncı ve venöz basıncın her ikisi de, *ortalama sistemik doluş basıncı (SDB)* olan 7 mm Hg'da dengeye ulaşır.

Büyük Venlerin Kollapsı Nedeniyle Oluşan Negatif Atriyum Basınçlarında Venöz Dönüş Eğrisindeki Plato. Sağ atriyum basıncı sıfırın altına -atmosfer basıncının altına- düştüğü zaman venöz dönüşteki artış hemen hemen kesilir ve sağ atriyum basıncı yaklaşık -2 mm Hg'ya indiği anda venöz dönüş plato düzeyine ulaşır. Sağ atriyum basıncı -20 mm Hg'ya, hatta -50 mm Hg'ya ve daha da aşağıya düşse bile venöz dönüş bu plato düzeyinde kalır. Bu plato, göğüse giren *venlerin kollapsına* bağlıdır. Sağ atriyumdaki negatif basınç, ven çeperlerini göğüse girdikleri yerde birbirine doğru çekerek periferdeki venlerden ilave kan akışını önler. Bunun sonucunda, sağ atriyumdaki çok negatif basınçlar bile venöz dönüşü, normal atriyum basıncı olan 0 mm Hg'da görülen venöz dönüşün üzerine belirgin şekilde çıkartamaz.

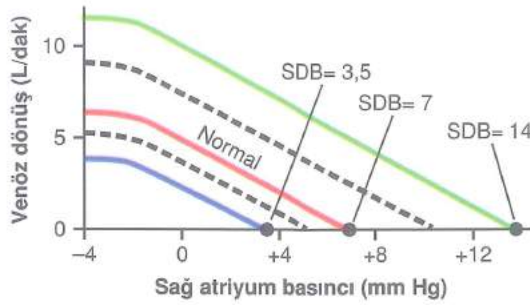
Ortalama Dolaşım Doluş Basıncı, Ortalama Sistemik Doluş Basıncı ve Bunların Venöz Dönüşe Etkileri. Ventrikül fibrilasyonunu durdurmak için uygulanan elektroşok ile veya başka herhangi bir nedenle kalbin kan pompalaması durduğu zaman, dolaşımın her yerinde kan akımı birkaç saniye sonra kesilir. Kan akımı olmayınca, dolaşımın her yerindeki basınçlar eşitlenir. Bu dengelenmiş basınç düzeyine, *ortalama dolaşım doluş basıncı* denir.

Kan Hacminin Ortalama Dolaşım Doluş Basıncına Etkisi. Dolaşımdaki kan hacmi ne kadar fazlaysa ortalama dolaşım doluş basıncı da o kadar yüksektir, çünkü fazladan kan hacmi damarların çeperini germektedir. **Şekil 20-11**'deki *kırmızı eğri*, farklı düzeylerdeki kan hacimlerinin, ortalama dolaşım doluş basıncı üzerindeki normal etkilerini yaklaşık olarak göstermektedir. Kan hacmi yaklaşık 4000 mililitre iken ortalama dolaşım doluş basıncının sıfıra yakın olduğuna dikkat ediniz, çünkü bu dolaşımın "gerilmemiş hacmi" dir; ancak kan hacmi 5000 mililitre olduğunda doluş basıncı normal değeri olan 7 mm Hg'dır. Benzer şekilde, daha da yüksek kan hacimlerinde, ortalama dolaşım doluş basıncı neredeyse doğrusal bir şekilde artar.

Sempatik Sinir Uyarısı Ortalama Dolaşım Doluş Basıncını Arttırır. **Şekil 20-11**'deki *yeşil eğri* ve *mavi eğri*, sırasıyla yüksek ve düşük düzeydeki sempatik sinir aktivitesinin ortalama dolaşım doluş basıncına etkilerini göstermektedir. Güçlü sempatik uyarılma hem bütün sistemik kan damarlarını hem de büyük pulmoner kan damarlarını ve hatta kalbin bölmelerini daraltır. Bundan dolayı, sistemin kapasitesi azalarak ortalama dolaşım doluş basıncı her kan hacmi düzeyinde artar. Normal kan hacminde, maksimum sempatik uyarılma ortalama dolaşım doluş basıncını 7 mm Hg'dan bu değerin yaklaşık 2,5 katına yani 17 mm Hg'ya çıkarır.

Bunun aksine, sempatik sinir sisteminin tam inhibisyonu, hem kan damarlarını hem de kalbi gevşeterek, ortalama dolaşım doluş basıncını normal değeri olan 7 mm Hg'dan yaklaşık 4 mm Hg'ya düşürür. **Şekil 20-11**'de, özellikle eğrilerin ne kadar dik olduğuna dikkat ediniz. Bu dik eğim, kan hacmindeki hafif değişikliklerin veya farklı sempatik aktivite düzeylerinin sistemin kapasitesinde oluşturduğu hafif değişikliklerin, ortalama dolaşım doluş basıncı üzerinde ne kadar fazla etkisinin olduğunu gösterir.

Ortalama Sistemik Doluş Basıncı ve Ortalama Dolaşım Doluş Basıncıyla İlişkisi. *Ortalama sistemik doluş basıncı,* yani SDB, ortalama dolaşım doluş basıncından biraz farklıdır. Büyük kan damarları kalpte



Şekil 20-12. Venöz dönüş eğrileri. Şekilde ortalama sistemik doluş basıncı (SDB) 7 mm Hg olduğu zaman kaydedilen normal eğri ile, SDB'nın 3,5 veya 14 mm Hg arasında değişmesinin bu eğri üzerindeki etkileri görülmektedir. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

klemplenerek kan akımı durdurulduktan sonra sistemik dolaşımın her yerinde ölçülen basınç, ortalama sistemik doluş basıncıdır, böylece sistemik dolaşımdaki basınçlar pulmoner dolaşımdaki basınçlardan bağımsız olarak ölçülebilir. Canlı hayvanda ölçülmesi neredeyse imkansız olmasına rağmen, *ortalama sistemik doluş basıncı, ortalama dolaşım doluş basıncına hemen daima yaklaşık olarak eşittir*, çünkü pulmoner dolaşım, sistemik dolaşımın sekizde birinden daha az kapasitansa ve kan hacminin yaklaşık olarak yalnızca onda birine sahiptir.

Ortalama Sistemik Doluş Basıncındaki Değişikliklerin Venöz Dönüş Eğrisine Etkisi. Şekil 20-12, artan veya azalan SDB'nin venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Normal SDB'nin 7 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Ardından, şeklin üstündeki eğride SDB 14 mm Hg'ya yükselmiş ve altındaki eğride 3,5 mm Hg'ya düşmüştür. Bu eğriler SDB ne kadar büyükse (bu durum kanla dolu olan dolaşım sisteminin "gerginliğinin" de fazla olması anlamına gelir), venöz dönüş eğrisinin de o kadar çok *yukarıya* ve *sağa* kayacağını göstermektedir. Bunun aksine, SDB'nin azalması eğriyi *aşağıya* ve *sola* kaydırır.

Başka bir ifadeyle, sistem ne kadar fazla doluysa kanın kalbe akışı da o kadar kolaydır. Doluluk ne kadar azsa kanın kalbe akması o kadar zordur.

"Venöz Dönüş İçin Basınç Farkı" Sıfır Olduğu Zaman Venöz Dönüş Yoktur. Sağ atriyum basıncı yükselerek SDB'ye eşit olduğu zaman, periferdeki damarlarla sağ atriyum arasındaki basınç farkı ortadan kalkar. Sonuç olarak, artık periferdeki damarlardan sağ atriyuma kan akımı olmaz. Bununla birlikte, **Şekil 20-12**'deki venöz dönüş eğrilerinden herhangi birini inceleyerek görebileceğiniz gibi, sağ atriyum basıncı giderek SDB'nin altına düştüğü zaman, kalbe kan akımı orantılı bir şekilde artar. Yani, *SDB ile sağ atriyum basıncı arasındaki fark ne kadar büyükse, venöz dönüş de o kadar büyük olur.* Bu nedenle, bu iki basınç arasındaki farka *venöz dönüş için basınç farkı* denir.

Venöz Dönüşe Direnç

SDB'nin venöz kanı periferden kalbe doğru iten bir basıncı ifade etmesine benzer şekilde, bu venöz kan akımına karşı direnç de mevcuttur. Bu dirence *venöz dönüşe direnç* denir. Bir kısmı arteriyol ve küçük arterlerde meydana gelmekle birlikte, venöz dönüşe direncin büyük bölümü venlerde oluşur.

Venlerdeki direnç, venöz dönüşe direncin belirlenmesinde neden bu derece önemlidir? Bunun yanıtı, venlerdeki direnç arttığı zaman, venlerin daha çok kendilerinde olmak üzere, kanın göllenmeye başlamasıdır. Ancak venler fazla genişleyebildikleri için venöz basınç çok az artar, Bundan dolayı, venöz basınçtaki bu artış direnci yenmek için etkin değildir ve sağ atriyuma kan akışı şiddetli bir şekilde azalır. Bunun aksine, arteriyol ve küçük arterlerdeki direnç arttığı zaman kan venlerin yalnızca 1/30'u kadar kapasitansa sahip arterlerde birikmektedir. Sonuç olarak, kanın arterlerde hafifçe birikmesi dahi basıncı çok artırır - venlerdekinin 30 katı - ve bu yüksek basınç, dirençteki artışın büyük bir bölümünün üstesinden gelir. Matematiksel olarak, "venöz dönüşe direnç"in yaklaşık üçte ikisini venlerdeki direnç ve yaklaşık üçte birini küçük arterlerdeki ve arteriyollerdeki direnç belirlemektedir.

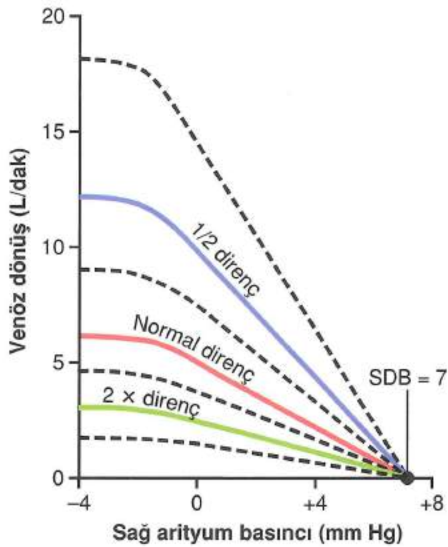
Venöz dönüş aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$VD = \frac{SDB - SAB}{VDR}$$

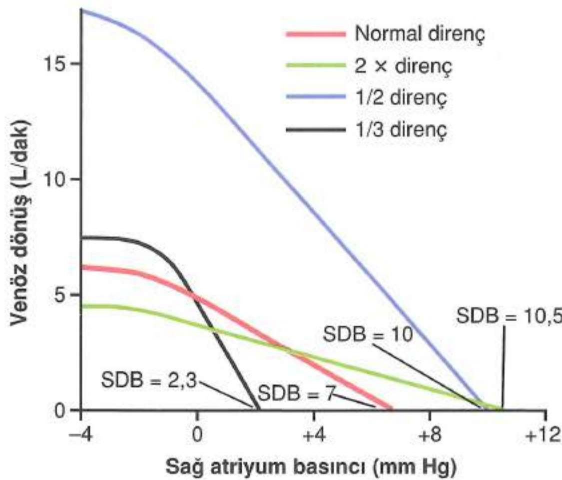
Burada *VD* venöz dönüşü, *SDB* ortalama sistemik doluş basıncını, *SAB* sağ atriyum basıncını ve *VDR* venöz dönüşe direnci temsil etmektedir. Bunların sağlıklı erişkin bir insandaki değerleri: venöz dönüş 5 L/dak, SDB 7 mm Hg, sağ atriyum basıncı 0 mm Hg ve venöz dönüşe direnç, dakikadaki kan akımının litresi başına 1,4 mm Hg'ya eşittir.

Venöz Dönüşe Direncin Venöz Dönüş Eğrisi Üzerindeki Etkisi. Şekil 20-13, farklı venöz dönüşe direnç düzeylerinin venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Görüldüğü gibi, bu direncin normalin yarısına kadar *azalması* kan akımını iki katına çıkartır ve bu nedenle eğri iki kat eğimle *yukarıya* kayar. Bunun aksine, direncin normalin iki katına kadar artması, *eğriyi yarı eğimle aşağıya kaydırır.*

Sağ atriyum basıncı SDB'ye eşit olacak kadar arttığı zaman, venöz dönüşe direncin tüm seviyelerinde venöz dönüşün sıfır olduğuna dikkat ediniz; çünkü kanın akmasını sağlayacak basınç farkı yoktur. Bu nedenle kalpte ne kadar yetmezlik olabileceğine bakılmaksızın, *sağ atriyum basıncının ulaşabileceği en yüksek basınç* SDB'ye eşittir.



Şekil 20-13. Venöz dönüş eğrileri. Şekilde "venöz dönüşe direnç" değişikliklerinin etkileri görülmektedir. SDB, ortalama sistemik doluş basıncı. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973)*

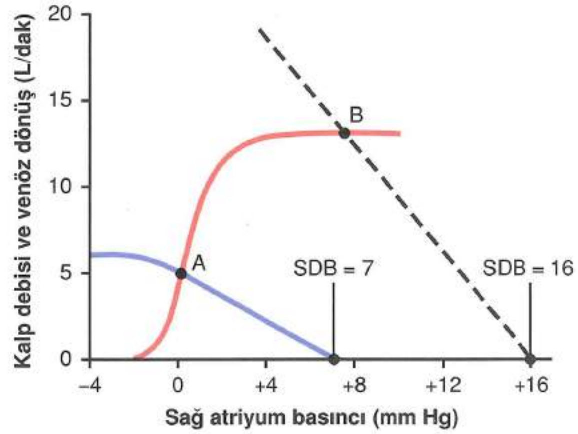


Şekil 20-14. Venöz dönüş eğrilerindeki başlıca kalıpların birleşimi. Şekilde ortalama sistemik doluş basıncı (SDB) ile venöz dönüşe dirençteki eşzamanlı değişikliklerin etkileri görülmektedir. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circuiatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

Venöz Dönüş Eğrisi Kalıplarının Birleşimleri. Şekil 20-14,
SDB ve venöz dönüşe dirençteki eşzamanlı değişikliklerin, venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstererek, her iki faktöründe eşzamanlı çalışabileceğini sergilemektedir.

KALP DEBİSİ VE VENÖZ DÖNÜŞ EĞRİLERİNİN EŞZAMANLI KULLANILMASIYLA KALP DEBİSİNİN VE SAĞ ATRİYUM BASINCININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dolaşımın bütününde, kalp ve sistemik dolaşım beraber çalışmak zorundadır. Buna göre (1) sistemik dolaşımdan gelen venöz dönüş, kalpten çıkan kalp debisine eşit olmalıdır ve (2) sağ atriyum basıncı, kalp ve sistemik dolaşımın her ikisi için de aynıdır.



Şekil 20-15. İki sürekli eğri, kalp debisi (*kırmızı çizgi*) ve venöz dönüş (*mavi çizgi*) eğrileri normal olduğunda kalp debisinin ve sağ atriyum basıncının analizini göstermektedir. Kan hacminin yüzde 20'sine eşit bir kan transfüzyonu, venöz dönüş eğrisinin kesikli çizgilerle gösterilen şekle dönüşmesine neden olur. Bunun sonucunda kalp debisi ve sağ atriyum basıncı A noktasından B noktasına kayar. SDB, ortalama sistemik doluş basıncı.

Dolayısıyla, kalp debisi ve sağ atriyum basıncı şu şekilde belirlenebilir: (1) Kalbin anlık pompalama yeteneği tespit edilir ve bu kalp debisi eğrisi şeklinde gösterilir; (2) sistemik dolaşımdan kalbe kan akımının durumu anlık olarak tespit edilir ve bu akım durumu venöz dönüş eğrisi şeklinde gösterilir; ve (3) **Şekil 20-15**'te gösterildiği gibi bu iki eğri birbiriyle "eşitlenir".

Şekildeki iki eğri *normal kalp debisi eğrisini* (kırmızı çizgi) ve *normal venöz dönüş eğrisini* (mavi çizgi) temsil etmektedir. Çizimde venöz dönüşün kalp debisine eşit olduğu yalnızca bir nokta (A noktası) vardır ve bu noktada sağ atriyum basıncı, kalp ve sistemik dolaşımın her ikisi için de aynıdır. Bu nedenle, normal dolaşımda sağ atriyum basıncı, kalp debisi ve venöz dönüşün tamamı, *denge noktası* denilen A noktası tarafından temsil edilmekte olup, bu nokta normal kalp debisini 5 L/dak ve sağ atriyum basıncını 0 mm Hg olarak verir.

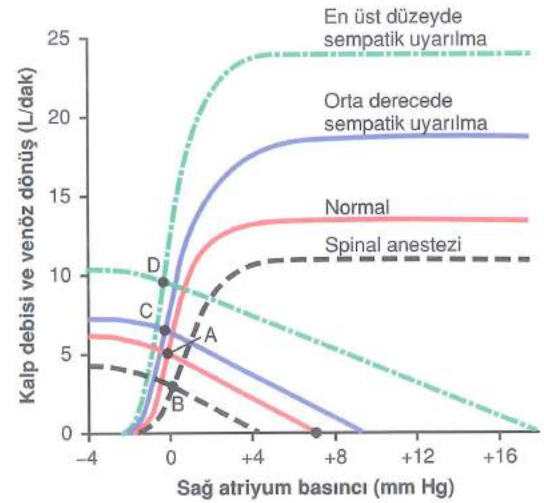
Kan Hacmi Artışının Kalp Debisi Üzerine Etkisi.
Kan hacminin ani olarak yaklaşık yüzde 20 artması, kalp debisini normalin yaklaşık 2,5-3 katına çıkarır. Bu etkinin değerlendirilmesi **Şekil 20-15**'te gösterilmiştir. Büyük miktarda fazladan kan infüzyonu yapıldıktan hemen sonra, sistemin artmış doluluğu, SDB'yi 16 mm Hg'ya yükselterek venöz dönüş eğrisini sağa kaydırır. Aynı anda artmış kan hacmi damarları genişleterek direnci azaltır ve venöz dönüşe direncin azalmasıyla eğri yukarıya doğru döner. Bu iki etkinin bir sonucu olarak **Şekil 20-15**'deki venöz

dönüş eğrisi sağa kayar. Bu yeni eğri B noktasında, kalp debisi eğrisiyle eşitlenmektedir ve kalp debisi ile venöz dönüşün 2,5-3 kat arttığını ve sağ atriyum basıncının +8 mm Hg'ya çıktığını göstermektedir.

Artmış Kan Hacmine Yanıt Olarak Başlayan Dengeleyici Etkiler. Artmış kan hacminin neden olduğu büyük kalp debisi artışı sadece birkaç dakika sürer, çünkü pek çok dengeleyici etki hemen oluşmaya başlar:

1. Artmış kalp debisi *kapiller basıncını yükseltir,* böylece sıvı kapillerlerden doku aralarına sızmaya başlayarak kan hacmini normale çevirir.
2. Venlerdeki basınç artışı, *stres-gevşeme* mekanizmasıyla venlerin giderek genişlemesine yol açar, özellikle karaciğer ve dalak gibi venöz kan depolarının genişlemesi neticesinde, *SDB azalır.*
3. Periferdeki dokuların aşırı kan akımı, otoregülasyonla perifer direncinin artmasına neden olarak, *venöz dönüşe direnci* yükseltir.

Bu faktörler, ortalama SDB'nin normale dönmesine ve sistemik dolaşımdaki direnç damarlarının daralmasına neden olur. Böylece, 10-40 dakikalık bir sürede kalp debisi giderek normale yakın bir değere döner.



Şekil 20-16. Kalp debisi üzerine (1) orta derecede sempatik uyarılma (A noktasından C noktasına), (2) en üst düzeyde sempatik uyarılma (D noktası) ve (3) tam spinal anestezinin neden olduğu sempatik inhibisyon (B noktası) etkilerinin analizi. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

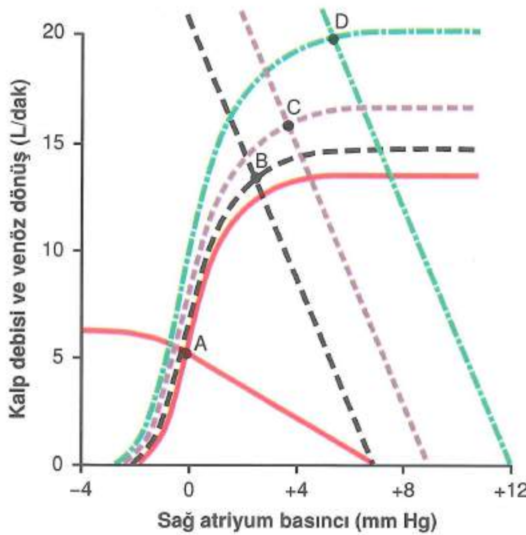
Sempatik Uyarılmanın Kalp Debisine Etkisi. Sempatik uyarılma hem kalbi hem de sistemik dolaşımı etkiler: (1) *Kalbi daha kuvvetli bir pompa yapar.* (2) Sistemik dolaşımda ise, periferdeki damarların özellikle venlerin kasılmasıyla SDB'yi yükseltir ve *venöz dönüşe direnci artırır.*

Şekil 20-16'da, normal kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri gösterilmektedir; bu iki eğrinin birbirine eşitlendikleri A noktasında normal bir venöz dönüş ve 5 L/dak'lık kalp debisi ve 0 mm Hg'lık sağ atriyum basıncı vardır. Şekilde en üst düzeydeki sempatik uyarının (yeşil eğriler) ortalama sistemik doluş basıncını 17 mm Hg'ya yükselttiğine (venöz dönüş eğrisinin sıfır venöz dönüş düzeyine ulaştığı nokta ile gösterilmiştir) dikkat ediniz. Sempatik uyarılma kalbin pompa etkinliğini de yaklaşık yüzde 100 artırmaktadır. Sonuç olarak, kalp debisi, A denge noktasındaki normal değerinden D denge noktasında normalin iki katına çıkar ve henüz *sağ atriyum basıncı neredeyse hiç değişmemiştir.* Böylece, farklı derecelerdeki sempatik uyarılma, *kısa bir süre için,* saniyeler veya dakikalar içinde diğer kompanse edici etkiler oluşup kalp debisini normale yakın düzeye döndürene kadar, kalp debisini normalin iki katına çıkarır.

Sempatik İnhibisyonun Kalp Debisine Etkisi. Sempatik sinir sistemi, *tam spinal anesteziyle* veya sinir sinyallerinin otonom gangliyonlara geçişini engelleyen *heksametonyum* gibi bazı ilaçların kullanılmasıyla bloke edilebilir. **Şekil 20-16**'da en alttaki eğriler, tam spinal anestezinin neden olduğu sempatik inhibisyonun etkisini göstermektedir. Buna göre (1) *SDB yaklaşık 4 mm Hg'ya düşer* ve (2) *kalbin pompa olarak etkinliği normalin yaklaşık yüzde 80'ine iner.* Kalp debisi A noktasından B noktasına, normalin yaklaşık yüzde 60'ına düşer.

Büyük Bir Arteriyovenöz Fistül Açılmasının Etkisi. **Şekil 20-17**, büyük bir AV fistül açıldıktan sonra oluşan dolaşım değişikliklerinin çeşitli evrelerini göstermektedir. Fistül doğrudan büyük bir arterle büyük bir ven arasında açılmıştır.

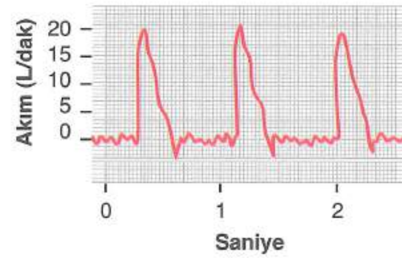
1. A noktasında kesişen kırmızı renkli iki eğri normal durumu göstermektedir.
2. B noktasında kesişen eğriler, *büyük fistülün açılmasından hemen sonraki* dolaşım durumunu göstermektedir. Başlıca etkiler (1) kanın neredeyse hiçbir engelle karşılaşmadan büyük arterden venöz sisteme doğrudan akmasına izin verildiği zaman, periferdeki dolaşımın direnç elemanlarının çoğu atlanarak *venöz dönüşe direncin büyük oranda azalması* nedeniyle, venöz dönüş eğrisinin aniden ve dik bir eğimle yukarıya doğru dönmesi ve (2) açılan fistülün perifer direncini azaltması ve arter basıncında akut bir azalma oluşturması ile kalp daha kolay kan pompalayabileceği için *kalp debisi eğrisinin seviyesinde hafif bir artış* olmasıdır. B noktasıyla temsil edilen net sonuç, *kalp debisinin 5 L/ dak'dan 13 L/dak'ya çıkması ve sağ atriyum basıncının yaklaşık +3 mm Hg'ya yükselmesidir.*



Şekil 20-17. Bir insanda aniden açılan büyük bir arteriyovenöz (AV) fistül sonrasında, kalp debisinde ve sağ atriyum basıncında ardarda oluşan değişikliklerin analizi. Analizin kademeleri denge noktalarıyla gösterilmiştir; *A*, normal durum; *B*, AV fistülün açılmasından hemen sonra; *C*, sempatik reflekslerin aktive olmasından 1 dakika kadar sonra; ve *D*, kan hacminin artmasından ve kalpte hipertrofi olmaya başlamasından birkaç hafta sonra. *(Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)*

3. C noktası sempatik sinir reflekslerinin arter basıncını hemen hemen normale çevirdiği, yaklaşık 1 dakika sonraki etkileri ve bu reflekslerin neden olduğu diğer iki etkiyi göstermektedir: (1) SDB'nin 7 mm Hg'dan 9 mm Hg'ya çıkması (tüm arter ve venlerin daralması nedeniyle) neticesinde venöz dönüş eğrisinin 2 mm Hg sağa kayması ve (2) kalbin sempatik sinirlerle uyarılması nedeniyle, kalp debisi eğrisinin daha da yükselmesi. Bu durumda kalp debisi yaklaşık olarak 16 L/dak'ya ve sağ atriyum basıncı da yaklaşık 4 mm Hg'ya yükselir.
4. D noktası birkaç hafta sonraki etkiyi göstermektedir. Bu zaman süresince, hem arter basıncındaki hafif azalma, hem de sempatik uyarılmanın böbreklerde idrar atımını azaltması, tuz ve su tutulmasına neden olması sonucunda kan hacmi artmıştır. Bu durumda SDB 12 mm Hg'ya çıkarak venöz dönüş eğrisini 3 mm Hg daha sağa kaydırır. Ayrıca kalbin iş yükünün uzun süre yüksek kalması kalp kasında hafif bir hipertrofiye yol açarak, kalp debisi eğrisinin seviyesini daha da fazla yükseltir. Dolayısıyla, şimdi D noktası, hemen hemen 20 L/dak'lık kalp debisini ve yaklaşık 6 mm Hg'lık sağ atriyum basıncını göstermektedir.

Kalp Debisi Düzenlenmesinin Diğer Değerlendirmeleri. Kalp debisinin egzersiz sırasındaki düzenlenmesine ait değerlendirme Bölüm 21'de sunulmuş ve kalp debisinin, konjestif kalp yetmezliğinin çeşitli evrelerinde düzenlenmesine ait değerlendirmeler Bölüm 22'de gösterilmiştir.



Şekil 20-18. Aort kökünden elektromanyetik akımölçer kullanılarak kaydedilen nabızlı kan akımı.

KALP DEBİSİNİ ÖLÇME YÖNTEMLERİ

Hayvan deneylerinde aorta, pulmoner artere veya kalbe giren büyük venlere kanül uygulanabilir ve herhangi bir tipteki akımölçer kullanılarak kalp debisi ölçülebilir. Aortun veya pulmoner arterin üzerine kalp debisini ölçmek için elektromanyetik veya ultrasonik akımölçerler de yerleştirilebilir.

İnsanda kalp debisi nadir durumlar dışında cerrahi işlem gerektirmeyen dolaylı yöntemlerle ölçülür. Yaygın olarak kullanılan bu yöntemlerden ikisi, *oksijen Fick yöntemi* ve *indikatör seyreltme yöntemidir.*

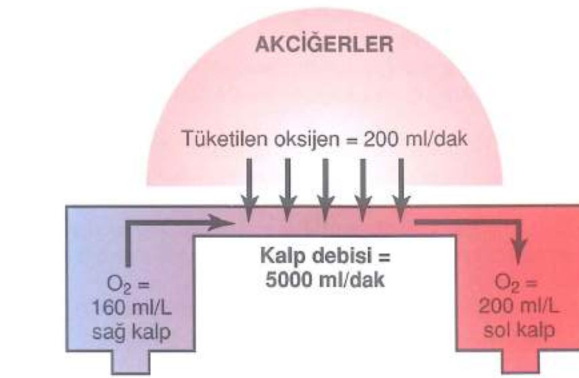
Kalp debisi, kalbin bölmelerinin büyüklüğünü olduğu kadar, sol ventrikülden aorta fırlatılan kan akımının hızını ölçmek için de kullanılan, hastanın yemek borusuna veya göğüs duvarına yerleştirilen bir transdüserden yayılan ultrason dalgalarını kullanan *ekokardiyografi* yöntemiyle de yaklaşık olarak hesaplanabilir. Atım hacmi, aorttaki kan akımının hızından ve ultrason görüntüleme ile ölçülen aort çapından belirlenen aortun enine kesit alanından elde edilebilir. Ardından, atım hacmi ve kalp hızından kalp debisi hesaplanır.

ELEKTROMANYETİK VEYA ULTRASONİK AKIMÖLÇERLER İLE ÖLÇÜLEN NABIZLI KALP DEBİSİ

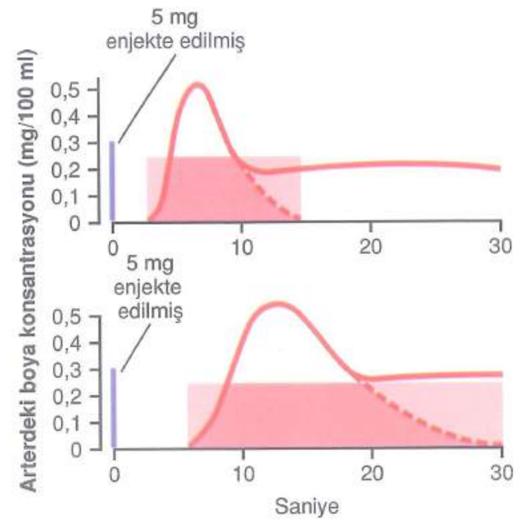
Şekil 20-18, köpeğin aort kökündeki elektromanyetik akımölçer kullanılarak yapılan bir kan akımı kaydını göstermektedir. Şekilde, kan akımının sistol sırasında bir tepeye kadar hızla yükseldiği ve daha sonra sistolün sonunda, saniyenin bir bölümü kadar bir süre içinde, ters yöne döndüğü görülmektedir. Bu ters akım, aort kapağının kapanmasına ve akımın sıfıra dönmesine neden olur.

KALP DEBİSİNİN OKSİJEN FİCK İLKESİ KULLANILARAK ÖLÇÜLMESİ

Fick ilkesi **Şekil 20-19**'da açıklanmıştır. Bu şekil, bir dakikada akciğerlerden pulmoner kana 200 mililitre oksije-



Şekil 20-19. Kalp debisinin belirlenmesinde Fick ilkesi.



Şekil 20-20. İki ayrı kalp debisinin seyreltme yöntemiyle hesaplanmasında kullanılan, ekstrapole edilmiş boya konsantrasyonu eğrileri. (Dikdörtgen alanlar, bu ekstrapole edilmiş eğriler süresince arter kanında hesaplanan ortalama boya konsantrasyonlarıdır.)

nin emildiğini göstermektedir. Aynı zamanda, sol kalpten ayrılan kan litresinde 200 mililitrelik/bir oksijen konsantrasyonuna sahipken, sağ kalbe giren kanın litresinde 160 mililitrelik/bir oksijen konsantrasyonu bulunduğunu da göstermektedir. Bu verilerden bir litre kanın akciğerlerden geçerken 40 mililitre oksijen absorbe ettiği hesaplanabilir.

Bir dakikada akciğerlerden kana emilen oksijen miktarı 200 mililitre olduğuna göre, 200'ün 40'a bölünmesiyle elde edilen oksijen miktarını absorbe etmek için bir dakikada pulmoner dolaşımdan toplam beş tane 1 litrelik bölümü geçmelidir. Dolayısıyla, akciğerlerden bir dakikada geçen kan miktarı 5 litredir ve bu kalp debisinin de bir ölçüsüdür. Buna göre, kalp debisi aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$\text{Kalp debisi (L/dak)} = \frac{\text{Akciğerlerden bir dakikada absorbe edilen } O_2 \text{ (ml/dak)}}{\text{Arteriyovenöz } O_2 \text{ farkı (ml/L kan)}}$$

İnsanda kalp debisinin ölçülmesi için Fick işleminin uygulanmasında; karışık venöz kan, genellikle ön koldaki brakiyal vene sokulan bir kataterin subklavyen venden sağ atriyuma ve sonunda da sağ ventriküle veya pulmoner artere yerleştirilmesiyle elde edilir. *Sistemik arter kanı* vücuttaki herhangi bir sistemik arterden alınabilir. Herhangi bir tipteki oksijen ölçer kullanılarak solunum havasından oksijenin eksilme hızının saptanmasıyla da akciğerlerde *oksijenin emilme hızı* ölçülmüş olur.

KALP DEBİSİ ÖLÇÜMÜNDE İNDİKATÖR SEYRELTME YÖNTEMİ

Kalp debisinin "indikatör seyreltme yöntemiyle" ölçülmesi için, küçük bir miktar indikatör, örneğin bir boya, büyük bir sistemik vene veya tercihen sağ atriyuma enjekte edilir. Bu indikatör hızla kalbin sağ tarafına oradan da akciğerlerin kan damarlarına, kalbin sol tarafına ve sonunda da sistemik arter sistemine geçer. Periferdeki arterlerin herhangi birinden geçen boyanın konsantrasyonu kaydedilerek **Şekil 20-20**'de görüldüğü gibi bir eğri elde edilir. Bu örneklerin her ikisinde de, başlangıçta 5 miligram Cardiogreen boyası enjekte edilmiştir. Üstteki kayıtta, enjeksiyondan sonraki yaklaşık 3 saniye sonrasına kadar arter sistemine hiç boya geçmemiş, fakat daha sonra arterdeki boya konsantrasyonu yaklaşık 6-7 saniye içinde hızla en üst düzeye çıkmıştır. Bundan sonra, boya konsantrasyonu süratle düşmüş, fakat konsantrasyon sıfıra ulaşmadan önce bir miktar boya periferin sistemik damarlarından geçerek dolaşımını tamamlamış ve ikinci defa kalbe dönmüştür. Buna bağlı olarak, arterdeki boya konsantrasyonu yeniden artmaya başlamıştır. Hesaplama yapabilmek için, eğrinin erken iniş safhasını, her eğride kesikli çizgilerle gösterildiği şekilde sıfır noktasına doğru *ekstrapole* etmek gerekir. Bu yöntemle, sistemik arterdeki boyanın *ekstrapole edilmiş zaman-konsantrasyon eğrisi*, ilk bölümde tekrar dolaşıma katılmadan ölçülebildiği gibi, daha sonraki bölümde de oldukça doğru bir şekilde hesaplanabilir.

Ekstrapole edilmiş zaman-konsantrasyon eğrisi bir kez belirlendikten sonra, eğri boyunca arter kanındaki ortalama boya konsantrasyonu hesaplanır. Örneğin, bu hesaplama, **Şekil 20-20**'de üstteki eğride, başlangıç ve ekstrapole edilmiş tüm eğrinin altındaki alan ölçülerek ve eğri boyunca boya konsantrasyonunun ortalaması alınarak yapılmıştır. Üst şekildeki eğrinin altında yer alan taralı alandan kandaki ortalama boya konsantrasyonunun 0,25 mg/dl ve bu ortalama değerin süresininde 12 saniye olduğu görülebilir. Deneyin başında 5 miligram boya enjekte edilmişti. Yüz mililitresinde 0,25 miligram boya taşıyan kanın 5 miligram boyanın tamamını 12 saniyede kalp ve akciğerlerden geçirebilmesi için kanın 100 mililitrelik hacim birimlerinden, toplam 20 tanesinin 12 saniye içinde

kalpten geçmesi gerekmektedir. Kalp debisine eşit olan bu miktar 2 L/12 saniye veya 10 L/dak'dır. **Şekil 20-20**'de alttaki *ekstrapole* edilmiş eğriden kalp debisinin hesaplanmasını okuyucuya bırakıyoruz. Özetle kalp debisi aşağıdaki formül kullanılarak belirlenebilir:

$$\text{Kalp debisi (ml/dak)} = \frac{\text{Enjekte edilen boya (mg)} \times 60}{\left(\begin{array}{c}\text{Eğri süresince bir}\\ \text{mililitre kandaki ortalama}\\ \text{boya konsantrasyonu}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\text{saniye}\\ \text{cinsinden}\\ \text{eğrinin süresi}\end{array}\right)}$$

Kaynaklar

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton AC: The relationship of cardiac output and arterial pressure control. Circulation 64:1079, 1981.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol 277:S174, 1999.

Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287:R1009, 2004.

Hollenberg SM: Hemodynamic monitoring. Chest 143:1480, 2013.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62:237, 2000.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

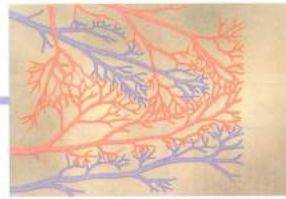
Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. Physiol Rev 63:1281, 1983.

Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. J Appl Physiol 74:499, 1993.

Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation 9:706, 1953.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H2376, 2004.

Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. N Engl J Med 293:970, 1975.



Egzersizde Kasta Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı

Bu bölümde (1) iskelet kasına olan kan akımını ve (2) kalbe olan koroner arter kan akımını tartışacağız. Bu iki tip kan akımı başlıca kas dokusunun metabolik gereksinimlerine yanıt olarak, damar direncinin bölgesel kontrolü tarafından düzenlenir.

Ayrıca, (1) egzersiz sırasında kalp debisinin kontrolü, (2) kalp krizinin özellikleri ve (3) anjina pektoris ağrısı gibi ilişkili bazı konular da bu bölümde tartışılmıştır.

İSKELET KASLARINDAKİ KAN AKIMININ İSTİRAHATTE VE EGZERSİZ SIRASINDA DÜZENLENMESİ

Ağır egzersiz normal dolaşım sisteminin karşılaştığı en stresli durumlardan biridir; çünkü vücutta, hepsi de çok miktarda kan akımına ihtiyaç duyan, büyük bir iskelet kası kütlesi bulunmaktadır. Ayrıca, egzersiz sırasında kalp debisi egzersiz yapan kasların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için sporcu olmayan bir bireyde normal değerin dört ila beş katına, iyi antrenmanlı bir sporcuda 6 ila 7 katına artar.

KASLARDA KAN AKIMININ HIZI

İstirahatte 100 gr kas dokusu başına iskelet kasının kan akımı yaklaşık 3-4 ml/dakikadır. Yoğun egzersiz sırasında, iyi antrenmanlı sporcularda bu kan akımı 25-50 kat artarak 100 gr kas dokusu için 100-200 ml/dak düzeyine yükselebilir. Dayanıklılık sporcularının uyluk kaslarında 400 ml/dak kadar yüksek akım değerleri bildirilmiştir.

Kas Kasılmaları Sırasında Kan Akımı. **Şekil 21-1** şiddetli ritmik kas egzersizi sırasında insan bacağının baldır kasında kan akımı değişikliklerinin kaydını göstermektedir. Akımın her kasılma sırasında artıp azaldığına dikkat ediniz. Kasılmaların sonunda, kan akımı birkaç saniye çok yüksek kalırken sonraki birkaç dakikada normale inmektedir.

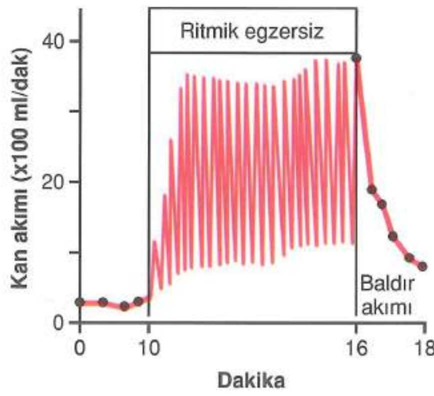
Egzersizin kas kasılması dönemi sırasında kan akımının azalmasının nedeni, kasılmış olan kasın kan damarlarına bası yapmasıdır. Kan damarları üzerinde uzun süren basıya neden olan güçlü tetanik kasılma sırasında kan akımı neredeyse tamamen durabilir; fakat bu aynı zamanda kasılmanın hızla zayıflamasına da sebep olur.

Egzersiz Sırasında Kas Kapillerlerinde Artmış Kan Akımı. İstirahat sırasında bazı kas kapillerlerinde kan akımı çok azdır ya da hiç görülmez; fakat ağır egzersiz sırasında tüm kapillerler açılır. İstirahattaki kapillerlerin açılması, oksijenin ve diğer besinlerin kapillerlerden kasılan kas liflerine difüze olmaları gereken uzaklığı azaltarak, oksijenin ve besinlerin kandan dokulara difüze olabileceği kapiller yüzey alanının bazen iki ila üç kat artmasına katkıda bulunur.

İSKELET KASLARINDA KAN AKIMININ KONTROLÜ

Kasta Oksijenin Azalması Akımı Büyük Ölçüde Artırır. İskelet kası aktivitesi sırasında görülen kas kan akımındaki büyük artışın temel nedeni, kimyasal etkenlerin doğrudan kas arteriyolleri üzerine etki ederek dilatasyona yol açmasıdır. En önemli kimyasal etkilerden biri kas dokularında oksijenin azalmasıdır. Kas aktivitesi sırasında kas oksijeni hızla kullanır; bu nedenle doku sıvılarında oksijen konsantrasyonu düşer. Bu azalma, hem arteriyol duvarları oksijen yokluğunda kasılmayı devam ettiremediğinden, hem de oksijen eksikliği vazodilatör maddelerin salgılanmasına yol açtığı için, bölgesel arteriyol vazodilatasyonuna sebep olur. En önemli vazodilatör madde olasılıkla adenozindir; ancak deneyler kas arterine doğrudan infüze edilen büyük miktarlardaki adenozinin bile, iskelet kasının kan akımını yoğun egzersiz sırasındaki kadar artırmadığını ve yaklaşık 2 saatten daha uzun vazodilatasyon sağlayamadığını göstermiştir.

Neyse ki, kasların kan damarları adenozinin vazodilatatör etkilerine karşı duyarsızlaştıktan sonra bile, diğer vazodilatör faktörler egzersiz devam ettiği sürece artmış kapiller kan akımını devam ettirirler. Bu faktörler, (1) potasyum iyonları, (2) adenozin trifosfat (ATP), (3) laktik asit ve (4) karbondioksittir. Bu faktörlerden her birinin kas aktivitesi sırasında kasın kan akımının artışında nicel olarak ne oranda rol oynadığını henüz



Şekil 21-1. Güçlü ritmik kasılma sırasında bir bacağın baldırında kas egzersizinin kan akımına etkileri. Kasılma sırasındaki kan akımı, kasılmalar arasındaki akımdan çok daha azdır. *(Barcroft H, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhytmic exercise. J Physiol 109:402,1949'den modifiye edilmiştir.)*

bilmiyoruz; bu konu daha ayrıntılı olarak Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kas Kan Akımının Sinirsel Kontrolü. Bölgesel doku vazodilatör mekanizmalarına ek olarak, iskelet kaslarında sempatik vazokonstriktör ve (bazı hayvan türlerinde) sempatik vazodilatör sinirler de bulunur.

Sempatik Vazokonstriktör Sinirler. Sempatik vazokonstriktör sinir lifleri, sonlanmalarından norepinefrin salgılarlar. Maksimal uyarıldıklarında, bu mekanizma istirahatteki kasların kan akımını normalin yarısı ila üçte birine kadar azaltabilir. Bu vazokonstriksiyon, arteryel basıncın azaldığı dolaşım yetmezliğinden kaynaklanan şoklarda ve hatta kan basıncının yükseltilmesinin gerektiği stres kaynaklı başka durumlarda da fizyolojik açıdan önemlidir.

Sempatik vazokonstriktör sinir uçlarından salgılanan norepinefrine ek olarak, yoğun egzersiz sırasında iki böbreküstü bezinin medullasında da dolaşıma büyük miktarda norepinefrin ve daha da fazla epinefrin salgılanır. Dolaşımdaki norepinefrin, doğrudan sempatik sinir uyarılması sonucu salgılanan norepinefrin gibi, kas damarları üzerinde vazokonstriktör etki gösterir. Diğer taraftan, epinefrin vazokonstriktör alfa reseptörlerine bağlanan norepinefrinin tersine, damarların vazodilatör beta adrenerjik reseptörlerini daha fazla uyardığı için sıklıkla hafif bir vazodilatör etkiye sahiptir. Bu reseptörler Bölüm 61'de tartışılmıştır.

EGZERSİZ SIRASINDA DOLAŞIMIN YENİDEN DÜZENLENMESİ

Egzersiz sırasında kasların gereksinim duyduğu büyük miktardaki kan akımını karşılayabilmek için dolaşım sisteminde üç önemli etki ortaya çıkar: (1) sempatik sinir sisteminin birçok dokuda aktif hale gelmesi ve bunu takiben dolaşımda uyarıcı etkilerin olması, (2) arter basıncının artması ve (3) kalp debisinin artması.

Sempatik Aktivasyonun Etkileri

Egzersizin başında, beyinden yalnızca kaslara kasılmalarını sağlayan sinyaller iletilmekle kalmaz; aynı zamanda bazı sinyaller vazomotor merkeze iletilerek birçok başka dokuda sempatik deşarj da başlatılır. Eşzamanlı olarak, kalbe gelen parasempatik uyarılar azaltılır. Sonuçta, dolaşımda başlıca üç etki ortaya çıkar.

Birincisi, kalp üzerindeki sempatik etkinin artması ve kalbin normal parasempatik inhibisyondan kurtulması sonucunda kalp hızında ve pompalama gücünde büyük bir artma olacak şekilde kalp uyarılır.

İkincisi, daha önce belirtildiği gibi aktif kaslarda bölgesel vazodilatör etkiler tarafından kuvvetli şekilde genişletilen arteriyoller dışında, perifer dolaşımdaki arteriyollerin çoğu güçlü şekilde kasılır. Böylece kalp, kasların gereksindiği artmış kan akımını sağlamak üzere uyarılır ve aynı anda vücudun çoğu kas dışı dokusuna olan kan akımı azaltılarak bu bölgelerin kanı geçici olarak kaslara "ödünç verilir". Bu süreç, kaslara fazladan dakikada 2 litre kan sağlar. Yaşamını kurtarmak için koşan bir kişinin, koşu hızındaki küçük bir artış olduğu zaman bile yaşamla ölüm arasındaki sınırı belirleyebildiğini düşündüğümüzde bu son derece önemlidir. Perifer damar sistemlerinden ikisi olan koroner ve serebral sistemler, bu vazokonstriktör etkinin dışındadır; çünkü bu bölgelerde vazokonstriktör inervasyon zayıftır. Egzersiz sırasında iskelet kasları kadar kalp ve beyin de önemli olduğu için, böyle olması gereklidir.

Üçüncüsü, venlerin kas duvarları ve dolaşımın diğer kan depolama bölgeleri güçlü biçimde kasılarak ortalama sistemik doluş basıncını büyük oranda artırırlar. Bölüm 20'de öğrendiğimiz gibi, bu olay kanın kalbe venöz dönüşünü, dolayısıyla kalp debisini artıran en önemli faktörlerden biridir.

Egzersiz Sırasında Sempatik Uyarım Arter Basıncını Artırabilir

Egzersizde sempatik aktivite artışının en önemli etkilerinden biri, arter basıncını artırmasıdır. Arter basıncındaki bu artış, birçok uyarıcı etkiden kaynaklanır. Bu etkiler arasında şunlar sayılabilir: (1) beyin ve aktif kas dokusu hariç, kalp dahil olmak üzere vücuttaki dokuların çoğundaki arteriyollerin ve küçük arterlerin vazokonstriksiyonu, (2) kalbin pompa aktivitesinin artması ve (3) temelde venöz kasılmaya bağlı olarak ortalama sistemik doluş basıncındaki büyük artış. Bu etkiler birlikte çalışarak hemen daima egzersiz sırasında arter basıncını artırırlar. Bu artış, egzersizin gerçekleştirildiği koşullara bağlı olarak 20 mm Hg kadar küçük, 80 mm Hg kadar büyük olabilir. Kişi egzersizi gergin koşullar altında yapıyor, ama yalnızca birkaç kasını kullanıyorsa, sempatik sinir cevabı yine de gerçekleşir. Aktif olan birkaç aktif kasta vazodilatasyon ortaya çıkarken diğer

yandan vücudun başka yerlerindeki net etki başlıca vazokonstriksiyondur ve ortalama arter basıncı 170 mm Hg'ye kadar çıkabilir. Böyle bir durum, bir merdiven üzerinde durarak yukarıdaki tavanda bir yere çivi çakan bir kişide meydana gelebilir. Bu durumdaki gerginlik açıktır.

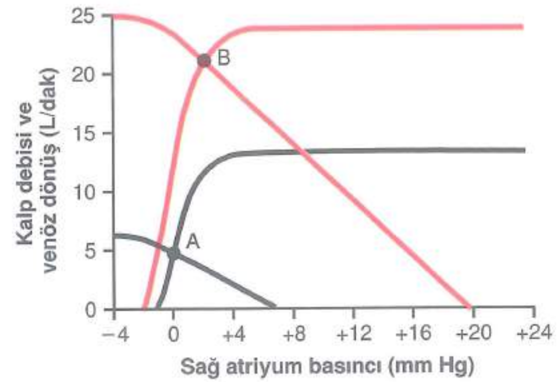
Aksine, koşu ya da yüzme gibi bütün vücudun katıldığı bir egzersizi yapan kişide, arter basıncındaki artış sıklıkla sadece 20-40 mm Hg'dir. Basınçta büyük bir artış görülmemesi, büyük aktif kas kütlelerinde aynı anda meydana gelen aşırı vazodilatasyondan kaynaklanır.

Egzersiz Sırasında Arter Basıncının Artışı Neden Önemlidir? Laboratuvar deneylerinde kaslar en üst düzeyde uyarıldığı halde arter basıncındaki artış engellenirse, kasın kan akımı çok nadiren yaklaşık sekiz kattan fazla artabilir. Oysa, maraton koşucularında, dinlenim durumunda bütün vücut için 1 L/dak olan kas kan akımının maksimal egzersiz sırasında 20 L/dak'nın üstüne kadar çıkabildiği bilinmektedir. Bu nedenle, kasın kan akımının adı geçen basit laboratuvar deneyleri sırasında olduğundan çok daha fazla artabildiği açıktır. Aradaki fark nedir? Başlıca fark normal egzersiz sırasında arter basıncının artmasıdır. Örneğin, arter basıncının (ağır egzersiz sırasında genellikle olduğu gibi) %30 oranında arttığını varsayalım. Bu %30'luk artış, kanı kas dokusu damarlarına %30 oranda daha büyük güçle itecektir. Ancak, bu tek önemli etki değildir; fazla basınç kan damarlarının duvarlarını gerer ve bu etkiyle beraber bölgesel olarak serbestlenen vazodilatörler ve daha yüksek kan basıncı, kasın toplam kan akımını normalin 20 katından fazlasına artırabilir.

Egzersiz Sırasında Kalp Debisindeki Artışın Önemi

Egzersiz sırasında egzersiz şiddetiyle hemen hemen orantılı olarak kalp debisini artıran birçok farklı fizyolojik etki aynı anda meydana gelir. Gerçekte, egzersiz sırasında dolaşım sisteminin oksijen ve diğer besin maddelerinin kaslara dağıtımı için kalp debisini artırma yeteneği, devam eden kas işinin sınırlarının belirlenmesinde, kasın kendi gücü kadar önemlidir. Örneğin, kalp debilerini artırabilen maraton koşucuları genellikle rekor kıran koşu sürelerine sahip olan kişilerdir.

Ağır Egzersiz Sırasında Kalp Debisi Değişikliklerinin Çizimsel Değerlendirilmesi. **Şekil 21-2**, ağır egzersiz sırasında kalp debisinde ortaya çıkan büyük değişikliğin çizimle değerlendirilmesini göstermektedir. A noktasında kesişen kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri normal dolaşımın değerlendirmesini, B noktasında kesişen eğriler ağır egzersizin değerlendirmesini vermektedir. Kalp debisindeki büyük artışın hem kalp debisi eğrisinde hem de venöz dönüş eğrisinde önemli değişiklikler gerektirdiğine dikkat ediniz. Kalp debisi eğrisindeki artış düzeyini anlamak kolaydır. Bu artış neredeyse tamamen (1) kalp hızının 170-190 atım/dak kadar yüksek hızlara, (2) kalbin kasılma gücünün sıklıkla normalin iki katına çıkmasına yol açan kalbin sempatik uyarılmasından kaynaklanır. Kalp işlevinin bu ölçüde artışı olmasaydı, kalp debisindeki artış normal kalbin plato düzeyiyle sınırlı kalacak ve genellikle antrenmansız koşucunun başarılabileceği 4 kat, veya bazı maraton koşucularının ulaşabileceği 7 kat artış yerine, yalnızca 2,5 kat artış olacaktı.



Şekil 21-2. Yoğun egzersizin başlangıcında kalp debisindeki ve sağ atriyum basıncındaki değişikliklerin çizimsel değerlendirilmesi. *Siyah eğriler*, normal dolaşım; *kırmızı eğriler*, ağır egzersiz.

Şimdi venöz dönüş eğrilerini gözden geçirelim. Normal venöz dönüş eğrisinde hiç bir değişiklik olmasaydı, normal venöz dönüş eğrisinin en üst plato düzeyi sadece 6 L/dak olduğu için egzersiz sırasında kalp debisi pek yükselemezdi. Bununla birlikte, iki önemli değişiklik meydana gelir:

1. Ağır egzersizin başlangıcında ortalama sistemik doluş basıncı büyük ölçüde artar. Bu etki, kısmen venleri ve dolaşımın diğer kan deposu bölgelerini kasılmaya sevk eden sempatik uyarılmadan kaynaklanır. Ayrıca karın kaslarının ve vücudun diğer iskelet kaslarının gerilmesi çoğu iç organ damarlarına basınç uygulayıp tüm depo damar sistemi üzerine daha fazla bası uygulanmasını sağlayarak ortalama sistemik doluş basıncını daha da artırır. En yüksek düzeyde egzersiz sırasında, bu iki etken birlikte, normalde 7 mm Hg olan ortalama sistemik doluş basıncını 30 mm Hg'ye kadar yükseltebilir.
2. Venöz dönüş eğrisinin eğimi yukarı doğru döner. Bu yukarı yöndeki hareket, aktif kas dokusundaki hemen bütün kan damarlarında direncin azalmasından kaynaklanır. Böylece, venöz dönüşe direnç azalır ve venöz dönüş eğrisinin eğimi artar.

Bu yüzden, ortalama sistemik doluş basıncının artmasının ve venöz dönüşe direncin azalmasının birlikte olması, venöz dönüş eğrisinin tüm düzeyini yükseltirler.

Venöz dönüş eğrisindeki ve kalp debisi eğrisindeki değişikliklere yanıt olarak kalp debisi ile sağ atriyum basıncı arasında **Şekil 21-2**'de B noktasıyla gösterilen yeni bir denge durumu oluşur. A noktası ise normal düzeydeki dengeyi göstermektedir. Özellikle sağ atriyum basıncının çok az, yalnızca 1,5 mm Hg değiştiğine dikkat edin. Gerçekte, kalbi güçlü olan bir kişide, çok yoğun egzersiz sırasında kalbin sempatik uyarılmasının büyük ölçüde artması nedeniyle, sağ atriyum basıncı sıklıkla normalin altına düşer. Bunun aksine kalbi zayıf hastalarda orta yoğunlukta yapılan egzersizler bile sağ atriyum basıncında belirgin artışlara sebep olabilir.

KORONER DOLAŞIM

Batı dünyasının endüstrileşmiş ülkelerinde bütün ölümlerin yaklaşık üçte biri koroner arter hastalıklarından kaynaklanmaktadır ve hemen hemen bütün yaşlıların koroner arter dolaşımlarında en azından bir miktar bozulma vardır. Bu nedenle, koroner dolaşımın fizyolojisini ve fizyopatolojisini anlamak, tıbbın en önemli konularından biridir.

KORONER KAN AKIMI DESTEĞİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Şekil 21-3 kalbi ve koroner kan damarlarını göstermektedir. Ana koroner arterlerin kalbin yüzeyinde yer aldığına ve daha küçük arterlerin yüzeyden kalp kası içine penetre olduğuna dikkat ediniz. Kalp, besleyici kan desteğini hemen hemen tamamen bu arterler aracılığıyla alır. Yalnızca endokard yüzeyinin 0,1 mm kalınlıktaki daha iç bölgesi doğrudan kalp boşluklarının içindeki kandan yeterli besin alabilir; bu yüzden kasın bu şekilde beslenmesi fazla önem taşımaz.

Sol koroner arter daha çok sol ventrikülün ön ve sol yan bölümlerini, *sağ koroner arter ise* sağ ventrikülün büyük bir bölümünü ve insanların %80-90'ında da sol ventrikülün arka bölümünü besler.

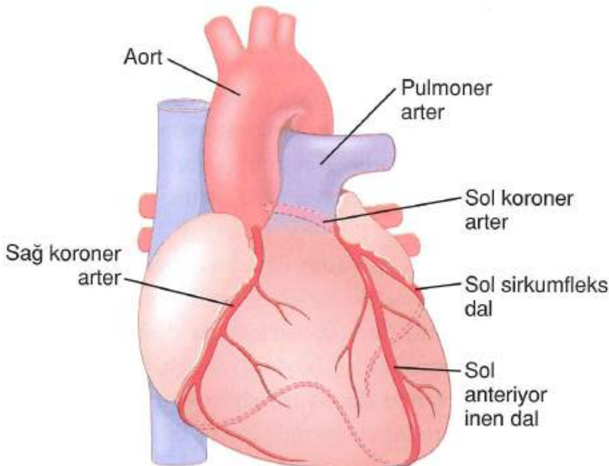
Sol ventrikül kasından gelen koroner venöz kan akımının çoğu (toplam koroner kan akımının yaklaşık %75'i) *koroner sinüs* yoluyla kalbin sağ atriyumuna döner. Bununla birlikte, sağ ventrikül kasından gelen koroner venöz kanın çoğu ise, koroner sinüs aracılığıyla değil, küçük *anteriyor kardiyak venler* yoluyla doğrudan sağ atriyuma dökülür. Koroner venöz kanın çok küçük bir kısmı, kalbin bütün boşluklarına doğrudan boşalan çok küçük *thebesian venler* aracılığıyla kalbe geri döner.

NORMAL KORONER KAN AKIMI KALP DEBİSİNİN ORTALAMA YÜZDE BEŞİDİR

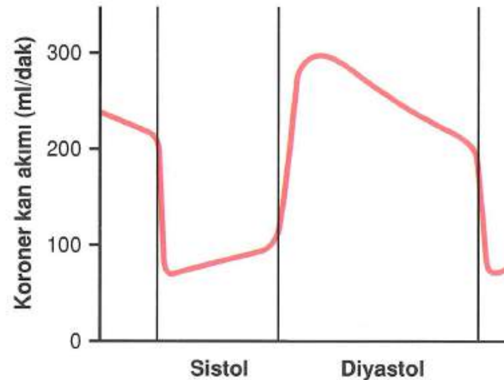
İnsanda istirahatteki normal koroner kan akımı kalp ağırlığının 100 gramı başına yaklaşık 70 ml/dak veya 225 ml/dak'dır. Bu değer toplam kalp debisinin %4-5'idir.

Ağır egzersiz sırasında, genç erişkinde kalp debisi 4-7 kat artabilir ve bu kan normalden daha yüksek bir arter basıncına karşı pompalanır. Sonuç olarak kalbin işi, ağır koşullar altında 6-9 kat artabilir. Aynı zamanda koroner kan akımı da kalbin gereksinim duyduğu ek besinleri sağlamak için 3-4 kat artar. Bu artış iş yükündeki artış kadar fazla değildir. Bu durum, kalbin harcadığı enerjinin koroner kan akımına olan oranının artması demektir. Koroner kan akımındaki bu göreceli eksikliği dengelemek üzere kalpte enerji kullanımının "etkinliği" artar.

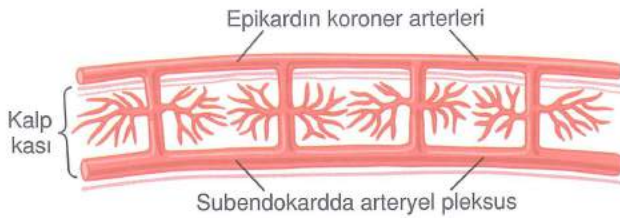
Sistol ve Diyastol Sırasında Koroner Kan Akımındaki Fazik Değişiklikler—Kalp Kası Basısının Etkisi. **Şekil 21-4** insan kalbinde sol ventrikül koroner sistemindeki besleyici kapillerlerden sistol ve diyastol sırasında geçen kan akımı değişikliklerini hayvanlardaki deneylerden uyarlanmış olarak ml/dak cinsinden göstermektedir. Bu çizimde, sol ventrikül kasındaki koroner kapiller kan akımının, vücudun diğer bölgelerinin damar yataklarındaki akımın tersine, sistol sırasında düşük bir düzeye indiğine dikkat ediniz. Bu olayın nedeni, sistol kasılması sırasında



Şekil 21-3. Koroner arterler.



Şekil 21-4. Kalbin sistolü ve diyastolü sırasında, insan sol ventrikülünün koroner kapillerlerinden kanın fazik akımı.



Şekil 21-5. Epikardda, kasiçinde ve subendokardda koroner damarların çizimi.

sol ventrikül kasının kas içindeki damarlara güçlü bir bası uygulamasıdır.

Diyastol sırasında kalp kası gevşer ve sol ventrikül kasının kapillerlerindeki tıkanıklık ortadan kalkar, böylece diyastolun tamamı boyunca kan hızla akar.

Sağ ventrikülün koroner kapillerlerinde de kan akımı kalp döngüsü sırasında fazik değişiklikler gösterir; fakat sağ ventrikül kasının kasılma gücü sol ventrikül kasınınkinden çok daha az olduğu için, bu zıt fazik değişiklikler sol ventrikül kasındakine göre daha küçüktür.

Epikardda ve Subendokardda Koroner Kan Akımlarının Karşılaştırılması—Miyokard-İçi Basıncın Etkisi. **Şekil 21-5** kalp kasının farklı derinliklerindeki koroner damarların özel düzenlenmesini göstermektedir. Kalbin dış yüzeyindeki *epikardın koroner arterleri* kasın önemli kısmını besler. Epikard arterlerinden kaynaklanan daha küçük kasiçi arterleri kasa penetre olarak gerekli besinleri sağlar. Endokardın hemen altında *subendokard arterlerin bir* pleksusu bulunur. Kasiçi koroner damarların büyük ölçüde ventrikül kası kasılması tarafından basıya uğradığı sistol sırasında, sol ventrikülün subendokard pleksusunda kan akımı azalmaya eğilimlidir. Ancak subendokard pleksusun ek damarları normalde bu azalmayı telafi eder. Bu bölümde daha sonra, epikardın ve subendokardın arterlerinin kan akımları arasındaki bu ilginç farkın koroner iskeminin belirli tiplerinde önemli rol oynadığını açıklayacağız.

KORONER KAN AKIMININ KONTROLÜ

Yerel Kas Metabolizması Koroner Kan Akımının Temel Belirleyicisidir

Koroner sistemde kan akımı çoğunlukla kalp kasının besin gereksinimine yanıt olarak ortaya çıkan yerel arteriyol vazodilatasyonu tarafından düzenlenir. Yani, nedeni ne olursa olsun, kalbin kasılma gücü arttığında koroner kan akımının hızı da artar. Bunun aksine, kalp aktivitesinin azalmasına koroner kan akımındaki azalma eşlik eder. Koroner kan akımının bu yerel düzenlenmesi, özellikle iskelet kaslarında olduğu gibi, diğer çoğu dokuda görülenle benzerdir.

Yerel Koroner Kan Akımının Düzenlenmesinde Ana Faktör Olarak Oksijen Talebi. Koroner arterlerdeki kan akımı, genellikle hemen hemen tamamen kalp kasının oksijen gereksinimiyle orantılı olarak düzenlenir. Normalde kan kalp kasından geçerken koroner arter kanındaki oksijenin yaklaşık %70'i tutulur. Geride çok oksijen kalmadığı için, koroner kan akımı artmadıkça kalp kasına az miktarda ek oksijen verilebilir. Neyse ki, koroner kan akımı, kalbin ek metabolik oksijen tüketimiyle neredeyse doğru orantılı olarak artar.

Artmış oksijen tüketiminin hangi mekanizmayla koroner dilatasyona neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çoğu araştırmacı, kalpteki oksijen yoğunluğunda bir azalmanın, kas hücrelerinden vazodilatör maddelerin serbestlenmesine yol açtığını ve bu maddelerin arteriyolleri genişlettiğini öne sürmektedir. Vazodilatatör etkisi çok fazla olan maddelerden biri adenozindir. Kas hücrelerinde oksijen konsantrasyonu çok düşük olduğunda, hücrenin ATP'sinin büyük kısmı adenozin monofosfata yıkılır. Bu maddenin küçük miktarları daha da bölünerek kalp kasının doku sıvılarına adenozin serbestlenmesine ve yerel koroner kan akımında artışa yol açar. Vazodilatasyona neden olduktan sonra adenozinin çoğu kalp hücreleri tarafından ATP üretimi için geriemilir.

Saptanan tek vazodilatör madde adenozin değildir. Diğer vazodilatörlere adenozin fosfat bileşikleri, potasyum iyonları, hidrojen iyonları, karbondioksit, prostaglandinler ve nitrik oksit dahildir. Ancak, artmış kalp aktivitesi sırasındaki koroner vazodilatasyonun mekanizmaları tam olarak adenozinle açıklanamamaktadır. Adenozinin vazodilatör etkisini tamamen veya kısmen engelleyen ilaçlar kalp kasının aktivitesinin artmasına bağlı koroner önlememektedir. İskelet kasında yapılan çalışmalar, adenozinin sürekli infüzyonunun yalnızca 1-3 saat süreyle vazodilatasyonu sürdürebildiğini göstermiştir. Oysa adenozinin vazodilatör etkisi ortadan kalktıktan sonra bile, kas aktivitesi yerel kan damarlarını hâlâ genişletmektedir. Bu yüzden, yukarıda sayılan diğer vazodilatör mekanizmaları hatırlamak gerekir.

Koroner Kan Akımının Sinirsel Kontrolü

Kalbe gelen otonom sinirlerin uyarılması koroner kan akımını hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Doğrudan etkiler, vagustan serbestlenen asetilkolinin, sempatik sinirlerden serbestlenen norepinefrinin koroner damarlar üzerine etkisinden, dolaylı etkiler ise kalp aktivitesindeki artmanın veya azalmanın yol açtığı koroner kan akımındaki ikincil değişikliklerden kaynaklanır.

Çoğu kez doğrudan etkilere zıt olan dolaylı etkiler koroner kan akımının normal kontrolünde çok daha önemli rol oynar. Dolayısıyla, sempatik sinirlerden norepinefrin, adrenal medulladan epinefrin ve aynı zamanda norepinefrin serbesteyen sempatik uyarılma, hem kalp hızını hem de kasılma gücünü, kalbin metabolizma hızıyla birlikte artırır. Kalp metabolizmasının artması, bölgesel kan akımını düzenleyici mekanizmaların koroner damarların dilatasyonu yönüne kaymasına neden olur ve kan akımı kalp kasının metabolik gereksinimleri ile orantılı olarak artar. Bunun aksine, vagal uyarılma asetilkolin serbestlenmesine yol açarak kalbi yavaşlatır ve kasılma gücünü hafifçe azaltır. Bu etkiler kalbin oksijen tüketimini azaltır ve böylece dolaylı olarak koroner arterlerin daralmasına yol açar.

Sinirsel Uyarıların Koroner Damarlar Üzerine Doğrudan Etkileri. Parasempatik (vagal) sinir lifleri ventrikülün koroner sistemine çok fazla dağılmaz. Bununla birlikte, parasempatik uyarıyla serbestlenen asetilkolin koroner arterleri genişleten doğrudan bir etkiye sahiptir.

Koroner damarların sempatik inervasyonu çok daha yaygındır. Bölüm 61'de, sempatik sistemin nörotransmitteri olan norepinefrin ve epinefrinin, kan damarının duvarında konstriktör ya da dilatatör reseptörlerin bulunmasına veya bulunmamasına bağlı olarak, ya vazokonstriktör ya da vazodilatatör etki gösterebileceğini göreceğiz. Konstriktör reseptörler *alfa reseptörleri,* dilatatör reseptörler *beta reseptörleri* adını alır. Koroner damarlarda hem alfa hem de beta reseptörleri bulunur. Genelde epikardın koroner damarlarında alfa reseptörler, kasiçi arterlerde ise beta reseptörler baskındır. Bu yüzden, sempatik uyarılma en azından teorik olarak, bütün koroner damarlarda hafif bir daralmaya veya gevşemeye yol açabilir; ama genellikle daralma ön plandadır. Bazı insanlarda alfa vazokonstriktör etkiler baskındır ve bu kişilerde şiddetli sempatik uyarı dönemleri sırasında vazospastik miyokard iskemisi ve buna bağlı anjinal ağrı görülebilir.

Metabolik faktörler, özellikle miyokardın oksijen tüketimi, miyokardın kan akımının temel belirleyicileridir. Sinirsel uyarılmanın doğrudan etkileri koroner kan akımını azalttığında, koroner akımının metabolik kontrolü saniyeler içinde koronerin sinirsel etkilerinin üstesinden gelir.

KALP KASI METABOLİZMASININ ÖZEL NİTELİKLERİ

Bölüm 68-73 arasında tartışılan hücresel metabolizmanın temel ilkeleri, diğer dokular gibi, kalp kası için de geçerlidir; ancak bazı nicel farklar vardır. En önemli fark, istirahat koşullarında kalp kasının enerji gereksiniminin çoğunu karbonhidratlar yerine yağ asitlerinden karşılamasıdır (enerjinin yaklaşık %70'i yağ asitlerinden kaynaklanır). Bununla birlikte, anaerobik ya da iskemik koşullar altında, diğer dokularda olduğu gibi, kalp metabolizmasında da anaerobik glikoliz mekanizmaları enerji gereksinimini karşılamak üzere devreye girer. Ancak, glikoliz büyük miktarda kan glikozunu kullanır ve aynı zamanda kalp dokusunda çok miktarda laktik asit oluşumuna yol açar. Laktik asit, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, olasılıkla kardiyak iskemi sırasında ortaya çıkan kalp ağrısının da sorumlularından biridir.

Diğer dokularda olduğu gibi kalpte de, yiyeceklerden elde edilen metabolik enerjinin %95'inden fazlası mitokondride ATP oluşumu için kullanılır. ATP, daha sonra kalp kasının kasılması ve diğer hücresel işlevler için gereken enerjinin kaynağı olarak iş görür. Ağır koroner iskemisinde, ATP adenozin difosfata, daha sonra adenozin monofosfata ve adenozine yıkılır. Kalp kasının hücre zarı adenozine hafifçe geçirgen olduğu için, adenozinin çoğu kas hücrelerinden difüzyonla çıkarak dolaşım kanına karışabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, serbestlenen adenozinin koroner hipoksisi sırasında koron arterlerde dilatasyona yol açan maddelerden biri olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, adenozinin hücreden kaybının ciddi hücresel sonuçları da vardır. Miyokard infarktüsünden sonra olduğu gibi, 30 dakikalık kısa bir ciddi koroner iskemisi sırasında bile, etkilenen kalp kası hücrelerindeki adenin bazının yaklaşık yarısı kaybedilebilir. Üstelik bu kayıp saatte sadece %2'lik bir adenin sentezi hızıyla yerine konabilir. Bu durumda, ciddi bir koroner iskemisi atağı 30 dakika ya da daha uzun sürerse, iskeminin ortadan kalkması kalp hücrelerinin hasarını ve ölümünü önlemek için çok geç olabilir. Bu olay miyokard iskemisi sırasında kalp hücrelerinin ölümünün kesinlikle önemli nedenlerinden biridir.

İSKEMİK KALP HASTALIĞI

Batı toplumlarında en sık ölüm nedeni yetersiz koroner kan akımına bağlı iskemik kalp hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde 65 yaş ve üstü insanların yaklaşık %35'i bu nedenle ölmektedir. Bazı ölümler akut koroner tıkanma ya da kalp fibrilasyonu sonucu aniden meydana gelir, diğerlerinde ise kalbin pompa yeteneğinin giderek zayıflamasının bir sonucu olarak haftalar ya da yıllar süren bir dönem sonunda ölüm görülür. Bu bölümde, akut koroner tıkanmanın ve miyokard infarktüsünün yol açtığı akut koroner iskemiyi, Bölüm 22'de ise yavaş ilerleyen koroner iskeminin ve kalp kası zayıflamasının en sık görülen nedeni olan konjestif kalp yetmezliğini tartışacağız.

İskemik Kalp Hastalığının Bir Nedeni Olarak Ateroskleroz. Koroner kan akımı azalmasının en sık rastlanan nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik süreç, lipit metabolizmasıyla bağlantılı olarak Bölüm 69'da tartışılmıştır. Kısaca ateroskleroza genetik yatkınlığı olanlarda veya aşırı kilolu veya şişman olup sedanter bir hayat tarzı sürenlerde veya hipertansiyonu olup koroner kan damarlarında hasar bulunanlarda tüm vücuttaki

arterlerin birçok noktasında endotel altında giderek artan biçimde çok miktarda kolesterol birikmeye başlar. Daha sonra, bu birikme bölgeleri yavaş yavaş fibröz doku tarafından kaplanır ve sıklıkla kalsifiye olur. Net sonuç, damar lümeninde çıkıntı yaparak kan akımını kısmen ya da tamamen kapatan aterosklerotik plakların oluşumudur. Aterosklerotik plakların yaygın oluştuğu yerlerden biri, büyük koroner arterlerin ilk birkaç santimetrelik bölümüdür.

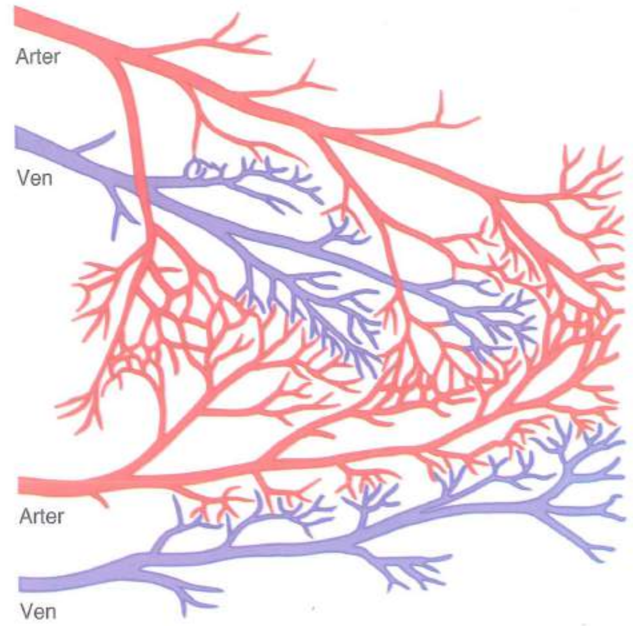
Akut Koroner Tıkanma

Koroner arterin akut tıkanması en sık olarak daha önce ciddi aterosklerotik koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde ortaya çıkar; koroner dolaşımın normal olduğu kişide hemen hiç bir zaman görülmez. Akut tıkanma, aşağıda iki tanesi açıklanan birçok etkinin herhangi birinden kaynaklanabilir:

1. Aterosklerotik plak, *trombüs* adı verilen ve arteri tıkayan yerel bir kan pıhtısı oluşumuna yol açabilir. Trombüs, genellikle aterosklerotik plağın endoteli yarıp geçtiği yerde oluşarak akan kanla doğrudan temasa geçer. Plağın yüzeyi düzgün olmadığı için bu yüzeye trombositler yapışmaya başlar; fibrin depolanır ve bu yapının içine damarı tıkayıncaya kadar büyüyen bir pıhtı oluşturmak üzere eritrositler toplanır. Ya da nadiren pıhtı aterosklerotik plağa tutunduğu yerden koparak koroner arter ağacının daha perifer dallarından birine, kan akımıyla sürüklenir ve arteri o noktada tıkar Bu şekilde arter boyunca sürüklenip damarın daha distal bölümünü tıkayan trombüse *koroner emboli* adı verilir.
2. Çoğu klinisyen, bir koroner arterde yerel kas spazmının da gelişebileceğine inanmaktadır. Spazm, aterosklerotik plağın kenarları tarafından arter duvarındaki düz kasların doğrudan iritasyonundan veya koroner damar duvarının aşırı kasılmasına yol açabilen yerel sinirsel reflekslerden de kaynaklanabilir. Spazm daha sonra damarın *sekonder trombozuna* da yol açabilir.

Kalpte Kollateral Dolaşımın Yaşam Kurtarıcı Değeri. Koroner arterlerde yavaş gelişen bir aterosklerotik daralmanın ya da ani bir koroner tıkanmanın kalp kasına vereceği zararın derecesi, büyük ölçüde, gelişmiş olan veya tıkanmadan sonra dakikalar içerisinde açılabilen kollateral dolaşımın derecesine bağlıdır.

Normal kalpte büyük koroner arterler arasında hemen hiç büyük bağlantılar bulunmaz. Ancak çapları 20 ile 250 mikrometre arasında değişen daha küçük arterler arasında **Şekil 21-6**'da gösterildiği gibi birçok anastomoz bulunur.



Şekil 21-6. Normal koroner arter sistemindeki küçük anastomozlar.

Büyük koroner arterlerden birinde aniden tıkanma oluştuğunda, küçük anastomozlar saniyeler içinde genişlemeye başlar. Ancak bu küçük kollaterallerden geçen kan akımı, kanlanmasını sağladıkları kalp kası hücresinin çoğunun canlı kalması için gerekenin yarısından azdır. Kollateral damarların çapları sonraki 8-24 saat içinde çok fazla genişlemez. Daha sonra kollateral kan akımı artmaya başlar; ikinci ya da üçüncü gün iki katına çıkar ve sıklıkla yaklaşık bir ay içerisinde kan akımı tamamen normale ya da normale yakın bir düzeye yükselir. Etkilenen kas alanı çok geniş değilse, gelişen bu kollateral kanallar sayesinde, çoğu hasta çeşitli derecelerdeki koroner tıkanmalardan tamamen iyileşebilir.

Ateroskleroz koroner arterleri aniden değil de yıllar içerisinde daraltırsa, ateroskleroz giderek ciddileşirken aynı zamanda kollateral damarlar da gelişebilir. Bu durumda, kişide hiçbir zaman kalpte akut işlev bozukluğu gelişmeyebilir. Ancak sonuçta sklerotik süreç, kan akımını sağlayan kollateral kan akımının sınırlarının ötesinde gelişir ve bazen kollateral kan damarlarının kendisinde ateroskleroz gelişimi ortaya çıkar. Bu durumda, kalp kasının iş kapasitesi sıklıkla kalbin normalde gereksinim duyulan kanı bile pompalayamayacağı kadar ciddi biçimde kısıtlanmaya başlar. Bu durum, çok sayıda yaşlıda ortaya çıkan kalp yetmezliğinin en sık rastlanan nedenlerinden biridir.

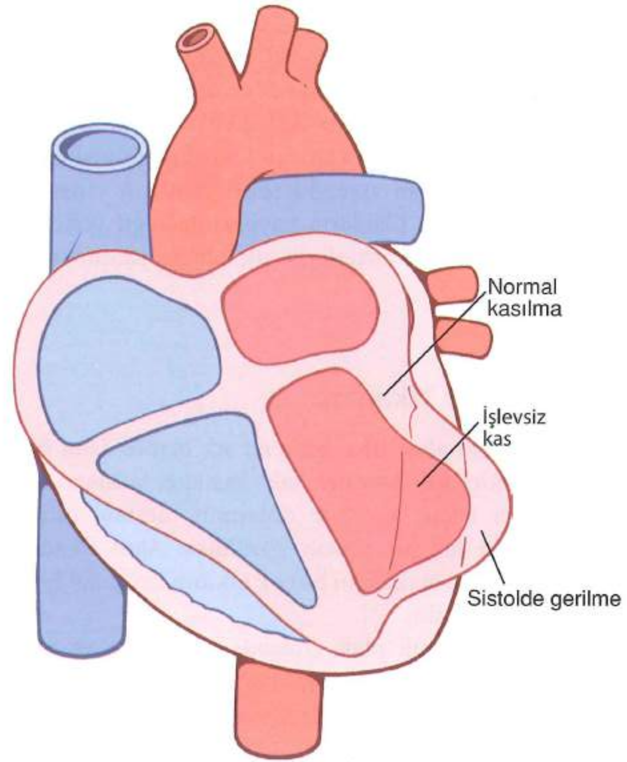
Miyokard İnfarktüsü

Akut koroner tıkanmadan hemen sonra, çevre damarlarda küçük miktardaki kollateral akım hariç, tıkanmanın ötesindeki kan damarlarında kan akımı durur. Hiç kan

almayan ya da aldığı kan akımı kalp kasının işlevlerini sürdürmesine yetmeyecek ölçüde az olan kas alanına *infarktlı* denir. Bu olayın tümüne *miyokard infarktüsü* adı verilir.

İnfarktüsün başlangıcından hemen sonra küçük miktarlarda kollateral kan infarkt alanına sızmaya başlar ve bu da yerel kan damarlarının giderek genişlemesiyle birlikte bölgenin durağan kanla aşırı dolmasına yol açar. Aynı anda kas lifleri kandaki son oksijeni de kullanarak hemoglobinin tamamen deoksijene olmasına yol açar. Bu nedenle, infarktüs alanı mavi-kahverengi bir renk alır ve bu bölgedeki damarlar, kan akımının olmamasına rağmen genişlemiş olarak görülür. Daha sonraki evrelerde, damar duvarları daha fazla geçirgen olmaya başlar ve sıvı sızdırır. Yerel kas dokusu ödemli olmaya, kalp kası hücreleri azalmış hücresel metabolizma nedeniyle şişmeye başlar. Birkaç saat süreyle kan akımı olmazsa kalp kası hücreleri ölür.

Kalp kası sadece yaşayabilmek için 100 gr kas dokusu başına dakikada 1,3 ml oksijene gereksinim duyar. Normal dinlenim koşulunda, sol ventrikül kasına 100 gr'ı başına dakikada 8 ml oksijen ulaşır. Dolayısıyla, normal dinlenim durumundaki koroner kan akımının %15-30'u bile hücrelerin yaşamasına yetecektir. Bununla birlikte, büyük bir infarktın merkezi bölümünde hemen hiç kollateral kan akımı olmadığı için kas dokusu ölür.



Şekil 21-7. İskemik kalp kasının bir bölgesinde sistolde gerilme.

Subendokard İnfarktüsü. Kasın daha dış bölümlerinde infarktüs belirtisi olmasa bile, subendokard kas tabakası sıklıkla infarkte olur. Bunun nedeni, daha önce açıklandığı gibi, subendokard kasının daha yüksek oksijen tüketimine sahip olması ve akımı almada ilave güçlüğe sahip olmasıdır; çünkü, buradaki kan damarları kalbin sistol kasılmasıyla yoğun şekilde baskı altında kalırlar. Bu yüzden kalbin herhangi bir bölgesine kan akımını güçleştiren herhangi bir durum, genellikle önce subendokard bölgesinde hasara neden olur ve hasar daha sonra epikarda doğru yayılır.

AKUT KORONER TIKANMAYI İZLEYEN ÖLÜMÜN NEDENLERİ

Akut miyokard infarktüsünden sonra ölümün en yaygın nedenleri şunlardır: (1) kalp debisinin azalması; (2) pulmoner kan damarlarında kanın göllenmesi ve daha sonra gelişen pulmoner ödem; (3) kalp fibrilasyonu ve nadiren (4) kalbin rüptürü.

Kalp Debisinin Azalması—Sistolde Gerilme ve Kardiyak Şok. Bazı kalp kası lifleri işlevini yitirdiğinde ve diğerleri de büyük bir güçle kasılamadığı zaman, iskemiden etkilenen ventrikülün genel pompalama yeteneği baskılanır. Aslında infarktüslü kalbin toplam pompalama yeteneği de, **Şekil 21-7**'de gösterilen, *sistolde gerilme* adlı bir olay nedeniyle, tahmin edilenden daha fazla sıklıkla baskılanır. Ventrikül kasının normal bölümleri kasıldığı zaman, kasın ölü ya da yalnızca işlevsiz olan iskemik bölümleri, kasılmak yerine ventrikül içinde artan basınç nedeniyle dışa doğru itilir. Bu durumda, ventrikülün pompalama gücünün çoğu, işlevsiz kalp kası bölgesinin balonlaşmasıyla boşa gider.

Kalp, yeterli kanı perifer arter ağacına pompalayacak biçimde kasılamadığı zaman, kalp yetmezliği ve perifer iskemisinin bir sonucu olarak perifer dokularının ölümü kaçınılmazdır. Bu durum, *koroner şok, kardiyojenik şok, kardiyak şok* ya da *düşük kalp debili yetmezlik* olarak adlandırılır. Bu konu sonraki bölümde daha geniş şekilde tartışılmıştır. Sol ventrikülün %40'ından fazlası infarkte olduğunda, hemen her zaman kardiyak şok ortaya çıkar ve kardiyak şok gelişen hastaların %70'den fazlasında ölüm görülür.

Kanın Vücudun Venöz Sisteminde Göllenmesi. Kalp kanı ileriye doğru pompalamadığı zaman kanın atriyumlarda ve akciğerin ya da sistemik dolaşımın damarlarında birikmesi gerekir. Bu durum özellikle akciğerlerde olmak üzere, kapiller basıncının artmasına yol açar.

Kanın venlerde göllenmesi miyokard infarktüsünden sonraki ilk birkaç saat içinde pek zorluk oluşturmaz; ancak birkaç gün sonra şu nedenlerle semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Kalp debisinin aniden azalması böbreklere ulaşan kan akımını azaltır. Bu durumda Bölüm 22'de belirtilen nedenlerle böbrekler yeterli miktarda idrar çıkaramaz. Bu da, toplam kan hacminin giderek artmasına ve bu yüzden konjestif semptomlara yol açar. Sonuçta kalp yetmezliğinin başlamasından sonraki birkaç gün iyi

gözüken çoğu hastada akut pulmoner ödem aniden oluşur ve hasta sıklıkla akciğer semptomlarının başlamasından sonraki birkaç saat içerisinde ölür.

Miyokard İnfarktüsünden Sonra Ventriküllerin Fibrilasyonu. Koroner tıkanmadan ölen insanların çoğunda ölüme ani ventrikül fibrilasyonu sebep olur. Fibrilasyon gelişme eğilimi özellikle büyük bir infarktüsten sonra daha fazladır; ancak küçük bir tıkanmadan sonra da fibrilasyon ortaya çıkabilir. Gerçekten de, kronik koroner yetmezliği olan hastaların bazıları akut infarktüs olmadan fibrilasyon nedeniyle aniden ölür.

Koroner infarktüsünden sonra fibrilasyon gelişimi açısından özellikle iki dönem tehlikelidir Fibrilasyon, özellikle koroner infarktüsden sonraki ikinci dönemde ortaya çıkmaya daha yatkındır. İlk dönem infarktüsten sonraki ilk 10 dakikadır. Bundan sonra görece olarak güvenli kısa bir dönemi izleyerek 1 saat ya da daha sonra başlayan ve birkaç saat süren ikinci bir kardiyak iritabilite dönemi ortaya çıkar. Fibrilasyon infarktüsten günler sonra da ortaya çıkabilir, fakat ortaya çıkma olasılığı daha düşüktür.

Kalbi fibrilasyon eğilimine sokan en az dört faktör vardır:

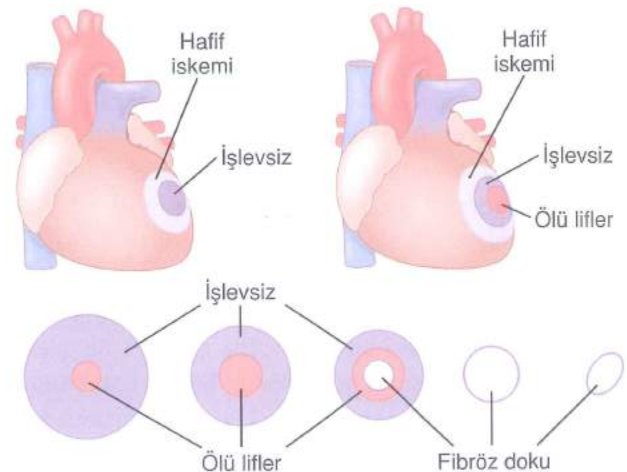
1. Kalp kasına kan akımının aniden durması iskemik kas dokusundan potasyumun hızla kaybedilmesine yol açar. Bu, aynı zamanda kalp kası hücrelerini çevreleyen hücredışı sıvılarda potasyum konsantrasyonunu artırır. Koroner sisteme potasyum enjekte edilerek yapılan deneyler, hücredışı potasyum konsantrasyonu artışının kalp kasının uyarılabilirliğini ve böylece fibrilasyon olasılığını artırdığını göstermiştir.
2. Kasın iskemisi, Bölüm 12'de akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların elektrokardiyogramları ile ilişkili olarak tanımlandığı gibi bir "hasar akımına» neden olur. Yani, iskemik kas dokusu bir kalp atımından sonra sıklıkla tam olarak repolarize olamaz ve kasın dış yüzeyi kalbin herhangi başka bir bölgesine göre negatif kalır ve bu yüzden, elektrik akımları bu iskemik bölgeden kalbin normal bölgelerine yayılarak fibrilasyona neden olabilen anormal uyarılara yol açabilir.
3. Geniş infarktüsten sonra, sıklıkla güçlü sempatik refleksler gelişir; çünkü kalp arter ağacına yeterince kan pompalayamaz ve bu da kan basıncının azalmasına yol açar. Sempatik uyarılma ayrıca kalbin iritabilitesini artırarak fibrilasyona yatkınlığını artırır.
4. Miyokard infarktüsüne bağlı kalp kası güçsüzlüğü sıklıkla ventriküllerin yaygın şekilde genişlemesine yol açar. Bu aşırı genişleme, kalpte uyarının iletilmesi gereken mesafeyi artırır ve sıklıkla kalp kasının infarktüslü alanı çevresinde anormal ileti yollarının oluşmasına yol açar. Her iki etki de kalpte "döngüsel hareketler"in oluşumuna yol açar; çünkü Bölüm 13'de tartışıldığı gibi, ventriküllerde ileti yolunun aşırı uzaması, refrakter dönemden henüz çıkmış olan kasa uyarıların tekrar girmesine neden olur. Böylece yeni bir uyarılmanın döngüsel hareketi başlar ve sürecin devamıyla sonuçlanır.

İnfarktüs Alanının Rüptürü. Akut infarktüsten sonraki ilk günlerde kalbin iskemik bölümünde rüptür tehlikesi azdır; ancak birkaç gün sonra, ölü kas lifleri dejenere olmaya başlar ve kalp duvarı gerilerek çok incelir. Böyle bir durumda ölü kas her kalp kasılmasıyla dışa doğru ciddi derecede çıkıntı yapar ve bu sistoldeki gerilme sonuçta kalp yırtılana kadar giderek artar. Gerçekte, ciddi bir miyokard infarktüsünün seyrini takipte kullanılan yollardan biri, sistolde gerilme derecesinin kötüleşip kötüleşmediğini kalbi görüntüleyerek (örn. x-ışınları) kaydetmektir.

Ventrikül yırtıldığı zaman perikard boşluğuna kan kaybı hızla *kalp tamponadı*'na yol açar. Bu durum, kalbin perikard boşluğuna toplanan kan tarafından sıkıştırılması demektir. Kalbin bu şekilde sıkıştırılması nedeniyle kan sağ atriyuma akamaz ve hasta kalp debisinin birdenbire düşmesi nedeniyle ölür.

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN İYİLEŞME EVRELERİ

Şekil 21-8'in üst kısmında küçük bir kas bölgesinde iskemi gelişen bir hastada, sağda geniş bir kas bölgesinde iskemi olan bir kalpte akut koroner tıkanmanın etkileri görülmektedir. İskemi alanı küçük olduğunda, çok küçük



Şekil 21-8. Üstte, küçük ve büyük koroner iskemisi alanları. **Altta**, miyokard infarktüsünün iyileşme evreleri.

bir kas bölgesi ölür ya da hiç kas ölümü görülmez; ancak kas kasılmalarını desteklemek için gerekli besin sağlanamadığından kasın bir bölgesi geçici olarak işlevini yitirebilir.

İskemik alan geniş ise, alanın merkezindeki kas liflerinin bazıları koroner kan akımının tamamen kesilmesinden sonraki 1-3 saat içinde hızla ölür. Ölü alanın hemen çevresinde işlevsiz kas bölgesi yer alır; çünkü bu bölge kasılamaz ve genellikle uyarıyı iletemez. Daha sonra, işlevsiz alanın etrafında çevresel olarak, hafif iskemi nedeniyle güçsüz de olsa, hala kasılan bir bölge bulunur.

Ölü Kasın Nedbe Dokusuna Dönüşmesi. Şekil 21-8'in alt kısmında geniş bir miyokard infarktüsünden sonraki iyileşmenin evreleri gösterilmektedir. Tıkanmadan hemen sonra iskemi alanının merkezindeki kas lifleri ölür. Bunu izleyen günler içinde ölü bölge büyür; çünkü uzun süreli iskemi sınırdaki liflerin çoğunun ölümüne yol açar. Aynı zamanda, infarkt olmuş alanın dış kenarına dal veren kollateral arter kanallarının genişlemesi nedeniyle işlevsiz kasın çoğu iyileşir. Birkaç gün ile 3 hafta sonra işlevsiz kasın çoğu ya tekrar işlev kazanır veya ölür. Aynı süre içinde ölü bölgede fibröz doku gelişmeye başlar; çünkü iskemi fibroblastların büyümesini ve fibröz dokunun normalden daha fazla gelişmesini uyarabilir. Böylece, ölü kas dokusunun yerini giderek fibröz doku alır. Daha sonra, fibröz dokunun genel özellikleri nedeniyle ilerleyici bir kasılma ve küçülme göstermesi nedeniyle, fibröz nedbe birkaç aydan bir yıla kadar değişen bir dönemde küçülebilir.

Son olarak, kalpteki normal alanlar ölü kalp dokusunu en azından kısmen telafi edecek şekilde giderek hipertrofiye olur. Böylece, kalp birkaç ay içerisinde kısmen veya neredeyse tamamen iyileşir.

Miyokard İnfarktüsünün Tedavisinde Dinlenmenin Önemi. Kalp kasında hücre ölümünün düzeyi, iskeminin ve kalp kası üzerine binen yükün derecesi tarafından belirlenir. Egzersiz sırasında, şiddetli duygusal gerginlikte veya yorgunluk sonucunda olduğu gibi, iş yükü büyük ölçüde artarsa yaşamını sürdürmek için kalp, daha fazla oksijene ve diğer besinlere ihtiyaç duyar. Ayrıca kalbin iskemik alanlarını besleyen anastomozlu kan damarları normalde kan sağladıkları kalp alanlarını da beslemeye devam etmelidirler. Kalp çok aktif olduğunda normal kalp kasının damarları büyük ölçüde genişler. Bu genişleme, koroner damarlara gelen kanın büyük bölümünün normal kas dokusuna aktarılmasına ve iskemi alanına kan taşıyan küçük anastomoz kanallarına az kan kalmasına yol açar ve sonuçta iskemi durumunu kötüleştirir. Bu duruma *"koroner aşırma" sendromu* denir. Sonuç olarak, miyokard infarktüslü hastalarda tedavinin en önemli faktörlerinden biri iyileşme sürecinde mutlak istirahattir.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN İYİLEŞMESİNDEN SONRA KALBİN İŞLEVİ

Geniş bir alanı tutan miyokard infarktüsünden sonra iyileşen kalp, işlevsel kapasitesini nadiren tam olarak kazanır. Daha sık olarak, pompa kapasitesi kalıcı olarak sağlıklı kalbin düzeyinin altına düşer. Bu, kişinin mutlaka kalbinin zayıf olduğu ya da dinlenme durumundaki kalp debisinin normalin altına düştüğü anlamına gelmez. Çünkü normalde kalp vücudun istirahatteki gereksiniminden dakikada %300-400 kadar daha fazla kanı pompalama yeteneğine sahiptir. Bu, normal bir kişinin "kalp yedeğinin" %300-400 olduğu anlamına gelir. Kalp yedeği %100'e kadar azalsa bile, kişi normal günlük aktivitesinin çoğunu normal şekilde gerçekleştirebilir; ancak kalbi aşırı yükleyecek zorlu egzersiz yapamaz.

KORONER KALP HASTALIĞINDA AĞRI

Normalde insan kalbini "hissedemez" fakat iskemi durumundaki kalp kası sıklıkla ağrı duyusuna ve bazen şiddetli ağrıya yol açar. Ağrının nedenleri tam olarak bilinmemektedir; ancak iskeminin laktik asit gibi asit maddelerin ya da histamin, kininler veya hücresel proteolitik enzimler gibi diğer ağrı uyandıran maddelerin serbestlenmesine yol açtığına ve bunların kasta yavaşlamış koroner kan akımıyla yeterince hızlı şekilde uzaklaştırılamadığına inanılmaktadır. Bu anormal ürünlerin yüksek konsantrasyonları daha sonra kalp kasındaki ağrı sinir uçlarını uyarırlar ve ağrı uyarıları duysal aferent sinir lifleriyle merkezi sinir sistemine iletilir.

Anjina Pektoris (Kalp Ağrısı). Koroner damarları ilerleyici bir daralma gösteren çoğu hastada, kalbin yükü, mevcut koroner kan akımına göre çok fazla olduğunda *anjina pektoris* olarak adlandırılan kalp ağrısı ortaya çıkar. Bu ağrı genellikle sternumun üst kısmının arkasında kalp üzerinde hissedilir ve ayrıca sıklıkla sol kol ve sol omuza, yine sıklıkla boyun ve hatta yüz gibi vücudun uzak yüzey bölgelerine yansır. Ağrının bu dağılımının nedeni, embriyolojik gelişim sırasında, kolların ve kalbin boyundan köken almasıdır. Bu yüzden, hem kalp hem de vücudun bu yüzey alanları ağrı siniri liflerini aynı medulla spinalis segmentlerinden alırlar.

Kronik anjinası olan çoğu hasta, egzersiz yaptıklarında ya da kalbin metabolizmasını artıran veya sempatik vazokonstriktör sinir uyarılarının etkisiyle geçici olarak koroner damarları daraltan duygulanımlar yaşadıklarında ağrı hisseder. Soğuk hava ve midenin dolu olması kalp yükünü artırmaları sebebiyle anjinal ağrının ortaya çıkışını kolaylaştırır. Ağrı genellikle yalnızca birkaç dakika sürer. Bununla birlikte, bazı hastalarda iskemi şiddetli ve uzun süreli olabilir; ağrı sürekli bulunabilir. Ağrı sıklıkla

sıcak, baskılayıcı, daraltıcı olarak nitelenir ve ağrının niteliği hastaların genellikle bütün gereksiz vücut aktivitelerini bırakmalarına neden olur.

İlaçlarla Tedavi. Çeşitli vazodilatatör ilaçlar, akut bir anjina atağı sırasında verildiklerinde ağrıyı hemen durdururlar. Yaygın kullanılan kısa etkili vazodilatörler *nitrogliserin* ve diğer *nitratlı ilaçlardır.* Diğer vazodilatörler, örneğin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve *ranolazin* kronik stabil anjina pektorisin tedavisinde yararlı olabilir.

Anjina pektorisin uzun süreli tedavisinde kullanılan ikinci bir grup ilaç, *propranolol* gibi *beta blokerlerdir.* Bu ilaçlar egzersiz veya duygusal olaylar sırasında sempatik uyarının kalp hızını ve kalp metabolizmasını artırmasını sağlayan sempatik beta adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Bu nedenle, beta blokerlerle tedavi kalbin stresli koşullarda ek metabolik oksijene duyduğu gereksinimi azaltır. Açık nedenlerden dolayı, bu tedavi anjina ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltır.

KORONER ARTER HASTALIĞININ CERRAHİ TEDAVİSİ

Aort-Koroner Baypas Cerrahisi. Koroner iskemisi olan çoğu hastada, koroner damarlardaki daralmış bölgeler aterosklerotik hastalık tarafından bloke edilmiş sadece birkaç farklı noktadadır ve bu noktaların dışında koroner damarlar normal ya da hemen hemen normaldir. 1960'larda *aort - koroner baypas* veya *koroner arter baypas grefti (CABG)* olarak isimlendirilen bir cerrahi yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde kol veya bacaktan subkutan bir ven parçası çıkarılarak, aortun kökünden bir perifer koroner arterin aterosklerotik blokaj noktasının ötesine uzanacak şekilde greft olarak konur. Operasyon sırasında bir ila beş arasında ven grefti, her biri tıkanmanın ötesindeki perifer koroner arterlere bağlanacak şekilde yerleştirilir.

Ameliyattan sonra çoğu hastada anjina ağrısı hafifler. Ayrıca operasyondan önce kalbi çok fazla hasar görmemiş hastalarda koroner baypas işlemi normal sağkalım beklentisini sağlayabilir. Ancak, kalp ciddi biçimde harap olmuşsa baypas uygulanmasının değeri olasılıkla azdır.

Koroner Anjiyoplasti. 1980'lerden beri, kısmen tıkalı koroner damarları tam olarak tıkanmadan önce açmak için bir işlem uygulanmaktadır. *Koroner arter anjiyoplastisi* olarak adlandırılan bu işlem şu şekilde gerçekleştirilir: Çapı yaklaşık 1 milimetre olan küçük bir balon uçlu kateter radyolojik yönlendirme altında koroner sistem içine sokulur ve kateterin balon ucu, kısmen tıkalı bölgenin üzerine oturuncaya kadar kısmen tıkalı damar boyunca ilerletilir. Daha sonra balon yüksek basınçla şişirilerek hastalıklı arter gerilir. Bu işlemden sonra damarda kan akımı sıklıkla üç ile dört kat artar ve işlemin yapıldığı hastaların %75'inde koroner iskemi semptomları en azından birkaç yıl ortadan kalkar. Ancak hastaların çoğunda yine de eninde sonunda koroner baypas cerrahisinin yapılması gerekir.

Bazen arteri açık tutmak, böylece tekrar daralmayı engellemek için anjiografiyle genişletilen koroner arterin içine "stent" adı verilen küçük bir paslanmaz tel örgü yerleştirilir. Koroner artere stent yerleştirildikten sonraki birkaç hafta içerisinde endotel genellikle stentin metal yüzeyinin üzerinde çoğalarak stent boyunca kanın düzgün şekilde akmasına fırsat verir. Bununla birlikte, sıklıkla ilk işlemin yapılmasından sonraki 6 ay içerisinde anjioplastiyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %25-40'ında bu koroner arter tekrar tıkanır. Yeniden daralma, genellikle stentin üzerinde çoğalan sağlıklı yeni endotelin altında aşırı nedbe dokusu gelişimine bağlıdır. Yavaşça ilaç salgılayan stentler skar dokusunun aşırı büyümesini önlemeye yardımcı olabilirler.

Aterosklerotik koroner arterleri açmak için daha yeni uygulamalar deneysel olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan biri, aterosklerozlu lezyona yönelen bir koroner arter kateterinin ucuna yerleştirilen bir lazer ışınını kullanmaktadır. Lazer arter duvarının kalan kısmına önemli bir zarar vermeden lezyonu tamamen eritir.

Kaynaklar

Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH: Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. Circulation 128:1675, 2013.

Beyer AM, Gutterman DD: Regulation of the human coronary microcirculation. J Mol Cell Cardiol 52:814, 2012.

Calbet JA, Lundby C: Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. J Physiol 590:6285, 2012.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Crea F, Liuzzo G: Pathogenesis of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 61:1, 2013.

Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, et al: Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. J Mol Cell Cardiol 52:794, 2012.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 88:1009, 2008.

Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 590:6297, 2012.

Khand A, Fisher M, Jones J, et al: The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology. Am Heart J 166:941, 2013.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. Circulation 107:2507, 2003.

Lieb W, Vasan RS: Genetics of coronary artery disease. Circulation 128:1131, 2013.

Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al: The collateral circulation of the heart. BMC Med 11:143, 2013.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Saltin B, Mortensen SP: Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. J Physiol 590:6269, 2012.

Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 83:1113, 2003.



BÖLÜM 22

Kalp Yetmezliği

Hekim tarafından tedavi edilen en önemli hastalıklardan biri kardiyak yetmezliktir (kalp yetmezliği). Bu hastalık, kalbin vücudun ihtiyacı olan yeterli kanı pompalama yeteneğini azaltan herhangi bir kalp durumundan kaynaklanabilir. Genellikle nedeni, azalmış koroner kan akımı nedeniyle miyokardın kasılma yeteneğinin azalmasıdır. Bununla birlikte, kardiyak yetmezlik kalp kapaklarının harabiyeti, kalp çevresinde dış basınç, B vitamini eksikliği, primer kalp kası hastalığı veya kalbin pompalama etkinliğini azaltan diğer anormallikler sonucu da kaynaklanabilir.

Bu bölümde esas olarak, kalp yetmezliğinin en yaygın nedeni olan, koroner kan damarlarının kısmi tıkanması sonucu oluşan iskemik kalp hastalığının neden olduğu kalp yetmezliği ele alınacaktır. Kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları Bölüm 23'te tartışılacaktır.

KALP YETMEZLİĞİNDE DOLAŞIM DİNAMİKLERİ

ORTA DERECEDE KALP YETMEZLİĞİNİN AKUT ETKİLERİ

Miyokard infarktüsünde olduğu gibi kalp aniden ağır şekilde hasarlanırsa kalbin pompa yeteneği hemen azalır. Sonuç olarak iki ana etki oluşur: (1) kalp debisinde azalma ve (2) venöz basıncın artışına bağlı olarak kanın venlerde göllenmesi.

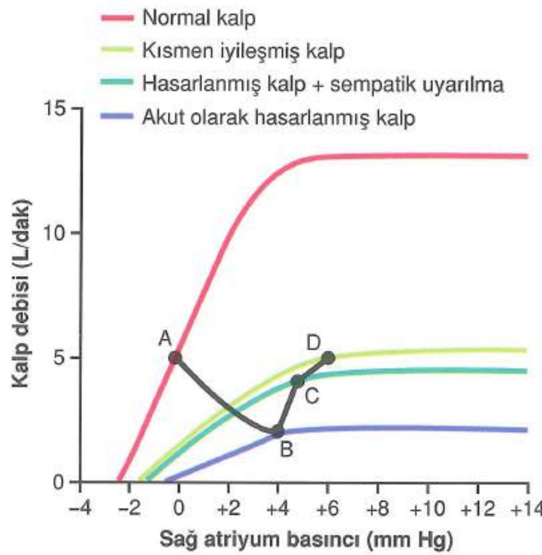
Akut miyokard infarktüsünü takiben farklı zamanlarda kalbin pompalama etkinliğinde oluşan ilerleyici değişiklikler **Şekil 22-1**'de şekil olarak gösterilmektedir. Şekilde en üstteki eğri normal bir kalp debisi eğrisini göstermektedir. Bu eğri üzerindeki A noktası, dinlenim koşulları altında 5 L/dak'lık normal kalp debisi ve 0 mmHg'lık sağ atriyum basıncını gösteren ve normal işlevin olduğu noktadır.

Kalp hasarından hemen sonra kalp debisi eğrisi büyük oranda baskılanır ve şekilde en alttaki eğri düzeyine düşer. Birkaç saniye içinde B noktasında yeni bir dolaşım durumu kurulur, kalp debisi normalin beşte ikisi kadar olan 2 L/dk'ya düşerken kalbe dönen kanın sağ atriyumda göllenmesi nedeniyle sağ atriyum basıncı +4 mm Hg'ya yükselmiştir. Bu düşük kalp debisi yaşamın belki birkaç saat sürdürülebilmesi için hâlâ yeterlidir, ancak tabloya baygınlık eşlik edebilir. Bu akut evre çoğunlukla sadece birkaç saniye sürer çünkü sempatik sistem refleksleri derhal oluşur ve aşağıda açıklandığı şekilde hasarlı kalp için büyük oranda dengelenme sağlanır.

Akut Kalp Yetmezliğinin Sempatik Sinir Refleksleriyle Dengelenmesi. Kalp debisi tehlikeli bir şekilde düştüğünde, Bölüm 18'de tartışılan dolaşım reflekslerinin birçoğu hızlıca aktive olur. Bunlardan en iyi bilineni arteryel basıncın düşmesi ile aktiflenen *baroreseptör reflekstir. Kemoreseptör refleks, merkezi sinir sisteminin iskemik cevabı ve hatta hasara uğramış kalpten kaynaklanan refleksler* de sempatik sinir sistemininin aktivasyonuna olasılıkla katkıda bulunur. Böylece, sempatikler birkaç saniye içinde güçlü bir şekilde uyarılırken; kalbe giden parasempatik sinir sinyalleri aynı anda engellenir.

Güçlü sempatik uyarılma kalpte ve perifer damarlarda önemli etkilere sahiptir. Eğer ventrikül kasının tamamı yaygın olarak hasarlanmış ama hâlâ fonksiyon görüyorsa sempatik uyarılma bu hasarlanmış kas dokusunu güçlendirir. Eğer kasın bir bölümü işlevsiz bir kısmı hâlâ normal ise; normal kas sempatik uyarılma ile kuvvetle uyarılır ve bu yolla işlevsiz kas için kısmen dengeleme sağlanır. Böylece, sempatik uyarılmanın bir sonucu olarak kalp daha kuvvetli bir pompa haline gelir. Çok düşük olan kalp debisi eğrisinin sempatik dengelenmeden sonra yaklaşık iki kat yükseldiği bu durum **Şekil 22-1**'de görülmektedir.

Sempatik uyarılma, dolaşım sisteminde kan damarlarının çoğunun, özellikle de venlerin tonusunu artırdığı için, *ortalama sistemik doluş basıncını* 12-14 mm Hg'ya (hemen hemen normalin yüzde 100 üzerine) yükselterek venöz dönüşü de artırır. Bölüm 20'de tartışıldığı gibi, bu artmış doluş basıncı kanın venlerden kalbe geri dönme eğilimini önemli derecede artırır. Bu nedenle, olağandan daha fazla kanın gelişi ve sağ atriyum basıncının daha da yükselmesi; hasarlanmış kalbin daha büyük miktarlarda kan pompalamasını sağlar. Böylece, **Şekil 22-1**'de, bu yeni dolaşım durumu kalp debisinin 4,2 L/dak ve sağ



Şekil 22-1. Akut miyokard infarktüsünden sonra kalp debisi eğrisindeki ilerleyici değişiklikler. Kalp debisi ve sağ atriyum basıncı *A* noktasından *D* noktasına doğru (*siyah* çizgiyle gösterilen) saniyeler, dakikalar, günler ve haftalar içinde ilerleyici bir şekilde değişir.

atriyum basıncının 5 mm Hg olduğu C noktasıyla gösterilmiştir.

Sempatik refleksler yaklaşık 30 saniye içinde en üst düzeye çıkarlar. Bu nedenle, ani olarak orta şiddette kalp krizi geçiren bir kişi kalp ağrısı ve birkaç saniyelik baygınlıktan başka bir şey yaşamayabilir. Bundan kısa süre sonra, ağrı devam etse de, eğer kişi sakin durumda kalacak olursa, sempatik refleksin dengelemelerinin yardımıyla kalp debisi yeterli olacak bir düzeye geri dönebilir.

YETMEZLİĞİN KRONİK EVRESİ—SIVI TUTULMASI VE KALP DEBİSİNİN DENGELENMESİ

Akut bir kalp krizinin ilk birkaç dakikasından sonra, uzun süreli yarı-kronik ikinci bir evre başlar. Bu dönem başlıca iki olayla karakterizedir: (1) Böbrekler tarafından sıvı tutulması ve (2) **Şekil 22-1**'de açık yeşil eğriyle gösterildiği gibi haftalardan aylara kadar uzayan bir sürede kalbin değişen derecelerde iyileşmesi; bu durum da Bölüm 21'de tartışılmıştır.

Böbreklerde Sıvı Tutulması ve Kan Hacmindeki Artış Saatler ve Günler İçinde Gelişir

Düşük kalp debisi böbrek işlevi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kalp debisi normalin yüzde 50-60'ına indiği zaman anüriye sebep olabilir. Genel olarak, kalp debisi ve arter basıncı normalden önemli ölçüde düşük kaldığı sürece, idrar debisi de normalin altında kalır ve akut bir kalp krizinden sonra kalp debisi ve arter basıncı normal düzeylere yükselene kadar idrar debisi de genellikle tamamen normale dönmez.

Kalp Yetmezliğinde Orta Derecede Sıvı Tutulması Yararlı Olabilir. Çoğu kardiyolog, kalp yetmezliğinde sıvı tutulmasının daima zararlı bir etkiye sahip olduğunu düşünmüştür. Ancak, vücut sıvısı ve kan hacmindeki orta derecede artışın venöz dönüşü artırmak suretiyle kalbin azalmış pompalama yeteneğini dengelemeye yardımcı önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Artmış kan hacmi iki yolla venöz dönüşü artırır: Birincisi, ortalama sistemik doluş basıncını yükseltir, bu da *kalbe venöz kan akışını sağlayan basınç farkını büyütür.* İkincisi, venleri gererek *venöz direnci azaltır* ve kalbe kan akışını daha da kolaylaştırır.

Eğer kalp çok fazla hasarlanmamışsa, artan venöz dönüş kalbin azalmış pompalama yeteneğini çoğu kez tamamen dengeleyebilir-öyle ki, kalbin pompalama yeteneği normalin yüzde 40-50'sine düşmüş olsa bile, artmış venöz dönüş kişi tam bir dinlenim durumunda kaldığı sürece çoğu kez neredeyse tamamen normal bir kalp debisi sağlayabilir.

Kalbin pompalama yeteneği daha fazla düştüğü zaman, böbrek kan akımı en sonunda böbreklerin su ve tuz alımını eşitlemek üzere vücuttan yeterli tuz ve su atması için gerekli olandan çok düşük hale gelir. Bu nedenle, sıvı tutulması başlar ve bunu önlemek için etkin tedavi işlemleri yapılmadığı sürece devam eder. Ayrıca, kalp zaten kendi maksimum pompalama kapasitesinde çalıştığı için *bu aşırı sıvı, dolaşım üzerinde daha fazla yararlı bir etki oluşturmaz.* Bunun yerine, sıvı retansiyonu zaten hasarlı olan kalbin iş yükünü artırır ve tüm vücutta ağır ödem gelişir; bu durum çok zararlı olabilir ve ölüme yol açabilir.

Ağır Kalp Yetmezliğinde Aşırı Sıvı Tutulmasının Zararlı Etkileri. Kalp yetmezliğinde orta derecede sıvı tutulmasının yararlı etkilerine karşın, ağır yetersizlikte sıvının aşırı fazlalığı ciddi fizyolojik sonuçlara yol açabilir. Bunlar (1) hasarlı kalpte iş yükünün artması, (2) kalbin aşırı gerilmesi ve böylece kalbi daha da fazla zayıflatması, (3) pulmoner ödeme neden olacak şekilde sıvının akciğerlere filtrasyonu ve dolayısıyla kanın oksijenlenmesinde yetersizlik ve (4) vücudun çoğu kısımlarında aşırı ödem gelişmesidir. Aşırı sıvının bu zararlı etkileri bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacaktır.

Miyokard İnfarktüsünden Sonra Miyokardın İyileşmesi. Miyokard infarktüsü sonucu olarak kalp aniden hasarlandıktan sonra, normal kalp işlevini geri getirmek üzere vücudun doğal onarım süreçleri başlar. Örneğin, yeni bir kollateral kan desteği infarkt alanının perifer bölgelerine ilerlemeye başlar, bu da sıklıkla kenar kesimlerdeki kalp kasının çoğunun yeniden işlev kazanmasını sağlar. Ayrıca, kalp kasının hasarlanmamış bölümünde hipertrofi olur; bu yolla kalp hasarının çoğu karşılanır.

Düzelmenin derecesi kalp hasarının tipine bağlıdır ve hiç düzelme olmamasından neredeyse tam iyileşmeye kadar farklılık gösterir. Akut miyokard infarktüsünden sonra, kalp ilk birkaç gün ya da haftalar içinde genellikle hızla düzelir ve 5-7 haftada son iyileşme durumuna ulaşır. Ancak hafif derecelerde ilave düzelmeler aylarca devam edebilir.

Kısmi İyileşmeden Sonra Kalp Debisi Eğrisi. **Şekil 22-1** akut miyokard infarktüsünden bir hafta kadar sonra kısmen iyileşmiş kalbin işlevini göstermektedir. Bu süreçte, vücutta önemli miktarda sıvı tutulmuş ve venöz dönüş eğilimi de belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle, sağ atriyum basıncı daha da yükselmiştir. Sonuç olarak, dolaşımın durumu artık C noktasından, 5 L/dak'lık normal bir kalp debisi ve sağ atriyum basıncının 6 mm Hg'ya yükseldiği D noktasına değişmiştir.

Kalp debisinin normale dönmesi nedeniyle, böbrek sıvı debisi de normale döner ve *orta derecede sıvı fazlasını sürdürmek için zaten meydana gelmiş olan sıvı tutulması dışında* ilave sıvı retansiyonu oluşmaz. Bu yüzden, şekilde D noktasında gösterilen yüksek sağ atriyum basıncı hariç olmak üzere, kişi *dinlenim durumunda kaldığı sürece* aslında normal kardiyovasküler dinamiğe sahiptir.

Eğer kalp önemli derecede iyileşir ve uygun miktarda sıvı tutulacak olursa, sempatik uyarılma aşağıdaki nedenlerle giderek normale döner: Kalbin kısmi iyileşmesi, kalp debisi eğrisini aynı sempatik uyarılmanın artırabileceği şekilde artırabilir. Bu nedenle, hafifçe bile olsa kalp iyileştikçe, kalp yetmezliğinin akut safhasındaki sempatik uyarılmanın yol açtığı hızlı nabız, derinin soğuk oluşu ve solgunluk giderek kaybolur.

AKUT KALP YETMEZLİĞİNDEN SONRA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ— "KOMPANSE KALP YETMEZLİĞİ"

Akut, orta şiddette bir kalp krizi sonrasında dolaşım dinamiğinde oluşan değişiklikleri anlatmak üzere son birkaç bölümde tartışılan olayları özetlemek için evreleri şu şekilde ayırabiliriz; (1) kalp hasarının ani etkisi, (2) en fazla ilk 30 saniye ile 1 dakika içinde sempatik sinir sistemi ile sağlanan dengelenme ve (3) kalbin kısmi iyileşmesi ve böbrekte sıvı tutulumundan kaynaklanan kronik dengelenmeler. Bütün bu değişiklikler **Şekil 22-1**'de siyah çizgi ile çizimsel olarak gösterilmiştir. Bu çizgi dolaşımın normal durumunu (A noktası), kalp krizinden birkaç saniye sonra fakat sempatik refleksler oluşmadan önceki durumu (B noktası), sempatik uyarılmayla kalp debisinin normale doğru yükselmesini (C noktası) ve birkaç gün-birkaç hafta süren kalbin kısmi iyileşmesi ve sıvı retansiyonu süreci sonrasında kalp debisinin neredeyse normale dönüşünü (D noktası) göstermektedir. Bu son durum *kompanse kalp yetmezliği* olarak adlandırılır.

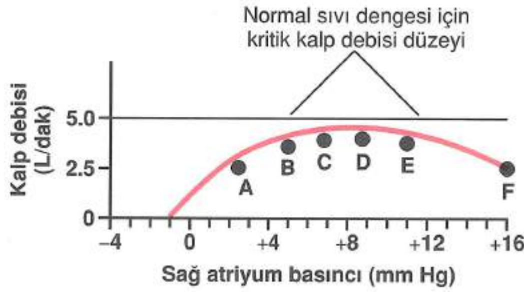
Kompanse Kalp Yetmezliği. **Şekil 22-1**'de kısmen iyileşmiş kalbin maksimum pompalama yeteneği hâlâ normalin yarısından daha düşüktür ve bu şekildeki açık yeşil eğrinin plato düzeyiyle gösterilmiştir. Bu, kalpteki güçsüzlüğün devam etmesine rağmen sağ atriyum basıncındaki artışın kalp debisini normal bir düzeyde koruduğunu göstermektedir. Böylece, birçok kişide, özellikle de yaşlı kişilerde sağ atriyum basıncı, normal dinlenim kalp debilerine sahip olmalarına rağmen farklı derecede "kompanse kalp yetmezliği" nedeniyle hafif veya orta derecede yüksektir. Bu kişiler kalplerindeki hasarın farkında olmayabilirler, çünkü sıklıkla hasar başlangıçta küçük olarak meydana gelmiştir ve hasar ilerledikçe aynı zamanda kompansasyon gelişmiştir.

Bir kişi kompanse kalp yetmezliği durumunda olduğu zaman, herhangi bir ağır egzersiz yapma girişimi genellikle akut yetmezlik semptomlarının hemen ortaya çıkmasına neden olur. Çünkü kalp pompalama kapasitesini egzersiz için gerekli düzeylere yükseltemez. Bu nedenle, kompanse kalp yetmezliğinde *kalp yedeği*nin azalmış olduğu ifade edilir. Kalp yedeği kavramı bölümde daha sonra daha kapsamlı tartışılacaktır.

AĞIR KALP YETMEZLİĞİNİN DİNAMİĞİ— KOMPANSE OLMAYAN KALP YETMEZLİĞİ

Eğer kalp ağır hasara uğrarsa, ne sempatik sinir refleksleri ne de sıvı tutulumu dengelemeye yeterli olmaz ve aşırı şekilde zayıflamış kalp normal bir kalp debisi pompalayamaz. Sonuç olarak, kalp debisi böbreklerin normal miktarlarda sıvı atmasını sağlayacak düzeye yükselemez. Bu nedenle, sıvı tutulması devam eder, kişide gittikçe artan ödem gelişir ve bu durum sonuçta ölüme götürür. Buna *kompanse olmayan kalp yetmezliği* denir. Bu durumda, kompanse olmayan kalp yetmezliğinin temel sebebi; kalbin böbrekler tarafından günlük gerekli miktarda sıvı atılması için yeterli olacak miktarda kanı pompalamadaki yetersizliğidir.

Kompanse Olmayan Kalp Yetmezliğinin Çizimsel Değerlendirmesi. **Şekil 22-2** kalp ağır şekilde zayıfladıktan sonra farklı zamanlardaki (A- F noktaları) büyük ölçüde azalmış kalp debisini göstermektedir. Bu eğri üzerindeki A noktası hiç dengelenme oluşmadan önce dolaşımın yaklaşık durumunu ve B noktası, sempatik uyarılma ile olabildiğince dengelenme sağlandıktan birkaç dakika sonraki fakat sıvı retansiyonu başlamadan önceki durumu göstermektedir. B noktasında kalp debisi 4 L/dak'ya ve sağ atriyum basıncı 5 mm Hg'ya yükselmiştir. Kişi nispeten iyi durumda görünmektedir, fakat bu durum stabil kalmayacaktır. Çünkü kalp debisi böbreklerin yeterli miktarda sıvıyı atmasına yetecek kadar yükselmemiştir; bu nedenle sıvı retansiyonu devam eder ve sonuçta ölüme



Şekil 22-2. Kompanse olmayan kalp hastalığını gösteren büyük ölçüde azalmış kalp debisi. İlerleyici sıvı tutulması günler içinde sağ atriyum basıncını yükseltir ve kalp debisi ölüm gerçekleşinceye kadar A noktasından F noktasına ilerler.

yol açabilir. Bu olaylar nicel olarak aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Şekil 22-2'de 5 L/dak'lık kalp debisi düzeyindeki düz çizgiye dikkat ediniz. Bu düzey, normal erişkin insanda böbreklerin normal sıvı dengesini tekrar oluşturabilmeleri için -yani tuz ve suyun vücuda alındıkları düzeyde atılabilmesi için- gerekli olan kritik kalp debisi düzeyidir. Bu düzeyin altındaki herhangi bir kalp debisinde, daha önceki bölümde tartışılmış olan sıvı retansiyonu mekanizmalarının hepsi çalışır ve vücut sıvı hacmi giderek artar. Sıvı hacmindeki bu ilerleyici artış nedeniyle, dolaşımın ortalama sistemik doluş basıncı yükselmeye devam eder. Bu da giderek artan miktarlarda kanı kişinin perifer venlerinden sağ atriyuma doğru zorlar, böylece sağ atriyum basıncı artar. Bir gün kadar sonra dolaşımın durumu **Şekil 22-2**'deki B noktasından sağ atriyum basıncının 7 mm Hg'ya ve kalp debisinin 4,2 L/dak'ya yükseldiği C noktasına değişir. Kalp debisinin hâlâ böbreklerden normal miktarda sıvı atılmasına yetecek düzeyde olmadığına ve bu yüzden sıvı tutulumunun devam ettiğine dikkat ediniz. İlave bir gün kadar sonra sağ atriyum basıncı 9 mm Hg'ya yükselir ve dolaşım D noktasıyla tanımlanan duruma gelir. Kalp debisi hâlâ normal sıvı dengesini oluşturmak için yeterli değildir.

Birkaç gün daha süren sıvı retansiyonu sonrasında, sağ atriyum basıncı daha da yükselir, fakat bu sırada kalp işlevi daha düşük bir düzeye doğru inmeye başlar. Bu düşüş kalbin aşırı gerilmesi, kalp kasının ödemi ve kalbin pompalama etkinliğini azaltan diğer faktörlerden ileri gelir. Bu durumda, daha fazla sıvı retansiyonunun dolaşıma yarardan çok zarar getireceği açıktır. Kalp debisi hâlâ normal böbrek işlevini sağlamaya yetecek kadar yüksek olmadığından, sıvı retansiyonu sadece devam etmekle kalmaz, kalp debisinin azalması (ve arter basıncının da düşmesi) nedeniyle hızlanır. Sonuç olarak, birkaç gün içinde, dolaşımın durumu eğri üzerinde kalp debisinin 2,5 L/dak'dan daha az ve sağ atriyum basıncının 16 mm Hg olduğu F noktasına ulaşmıştır. Bu durum yaşamla bağdaşmazlığa yaklaşmış veya ulaşmıştır, ve olaylar zinciri tersine döndürülmezse hasta kaybedilir. Kalp yetmezliğinin ağırlaşmaya devam ettiği bu durum *kompanse olmayan kalp yetmezliği* olarak adlandırılır.

Böylece, bu değerlendirmeden, kalp debisinin (ve arter basıncının) normal böbrek işlevi için gerekli olan kritik düzeye yükselme yetersizliğinin sonuçları görülebilir. Bunlar (1) gittikçe artan sıvı tutulması ve bunun sonucunda (2) ortalama sistemik doluş basıncının giderek artması ve (3) sağ atriyum basıncının giderek yükselmesidir. Sonuçta, kalp o kadar fazla gerilir veya o kadar ödemli hale gelir ki, orta miktarlardaki kanı bile pompalayamaz ve bu nedenle tamamen yetersiz hale gelir. Klinik olarak, dekompansasyonun bu ciddi durumu, en başta ilerleyici ödem, özellikle akciğerlerde krepitan *raller* ve *dispneye* (hava açlığı) yol açan akciğer ödemi ile tespit edilebilir. Bu hızlı evrede uygun tedavinin yapılmaması ölüme neden olur.

Dekompansasyonun Tedavisi. Dekompansasyon süreci sıklıkla şu yollarla durdurulabilir. (1) Birkaç yoldan herhangi biriyle, özellikle *dijital* gibi bir kardiyotonik ilaç verilerek, *kalbi kuvvetlendirmek*. Böylece, kalp böbreklerin normal şekilde işlev görmesi için yeterli miktarda kanı pompalayacak kadar güçlü hale gelir, ya da (2) *böbrek yoluyla atılmayı artırmak üzere diüretik ilaçların uygulanması* ve aynı zamanda su ve tuz alımının azaltılarak, düşük kalp debisine rağmen sıvı alımı ve atılması arasında bir denge oluşturulur.

Her iki yöntem de normal sıvı dengesini yeniden kurarak dekompansasyon sürecini durdurur. Bu şekilde en azından vücuda giren miktarda sıvının vücuttan çıkması sağlanır.

Dijital Gibi Kardiyotonik İlaçların Etki Mekanizması. Dijital gibi kardiyotonik ilaçlar sağlıklı bir kalbi olan bir kişiye uygulandığında kalp kasının kasılma gücünü artırmada çok az etkiye sahiptir. Ancak, kronik kalp yetmezliği olan bir kişiye verildiğinde, aynı ilaçlar zayıf miyokardın gücünü bazen yüzde 50-100 kadar artırabilmektedir. Bu nedenle, kardiyotonik ilaçlar kronik kalp yetmezliğinde tedavinin başlıca dayanaklarından biridir.

Dijital ve diğer kardiyotonik glikozidlerin kas liflerinde kalsiyum iyonlarının miktarını artırmak suretiyle kalp kasılmalarını güçlendirdiklerine inanılmaktadır. Bu etki olasılıkla kalp kasının hücre zarlarındaki sodyum-potasyum ATPaz'ın inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Sodyum-potasyum pompasının inhibisyonu hücreiçi sodyum kosantrasyonunu artırır ve kalsiyumu sodyum karşılığında hücre dışına çıkaran sodyum-kalsiyum değişim pompasını yavaşlatır. Sodyum-kalsiyum değişim pompası hücre zarının iki tarafı arasında yüksek bir sodyum konsantrasyon farkına bağımlı olduğu için, hücrenin içinde sodyumun birikmesi pompanın aktivitesini azaltır.

Zayıflamış kalp kasında, sarkoplazmik retikulum normal miktarlarda kalsiyum biriktiremez ve bu yüzden kasın tam kasılma yapmasını sağlamak üzere yeterli miktarda kalsiyum iyonu kas liflerinin serbest-sıvı bölmesine serbestlenemez. Dijitalin sodyum-kalsiyum değişim

pompasını baskılamaya ve kalp kasında kalsiyum iyonunun konsantrasyonunu artırmaya yönelik etkisi, kasın kasılma kuvvetini artırmak için gerekli olan fazladan kalsiyumu sağlar. Bu yüzden, dijital kullanılarak kalsiyum pompalanma mekanizmasını orta derecede baskılamak kas lifinin hücreiçi kalsiyum düzeyinin hafifçe yükselmesine izin verdiği için genellikle yararlıdır.

TEK TARAFLI SOL KALP YETMEZLİĞİ

Bu bölümdeki tartışmalarda şimdiye kadar, kalp yetmezliğini bir bütün olarak ele aldık. Ancak, çok sayıdaki hastada, özellikle erken akut yetmezliği olanlarda, sol taraf yetmezliği sağ taraf yetmezliğine göre baskındır, ve nadir durumlarda sol tarafın belirgin yetmezliği olmaksızın sağ kalp yetmezlik gösterir.

Sağ kalp yetmezliği ile birlikte olmayan sol kalp yetmezliğinde, sağ kalbin normal gücü ile kan akciğerlere pompalanmaya devam eder. Buna karşın, akciğerlerden gelen kan sol kalp tarafından yeterli şekilde sistemik dolaşıma pompalanmaz. Sonuçta, büyük miktarda kan sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kaydığı için *ortalama pulmoner doluş basıncı* artar.

Akciğerlerdeki kan hacmi arttığı için, pulmoner kapiller basıncı artar ve eğer bu basınç yaklaşık 28 mm Hg'ya eşit olan plazma kolloid ozmotik basıncının üzerinde bir değere yükselirse sıvı kapillerlerden akciğerin hücrelerarası alanlarına ve alveollere sızmaya başlar, sonuçta pulmoner ödem gelişir.

Bu yüzden, *pulmoner damar konjesyonu* ve *pulmoner ödem* sol kalp yetmezliğinin en önemli problemleri arasındadır. Şiddetli akut sol kalp yetmezliğinde, pulmoner ödem bazen o kadar hızlı gelişir ki, 20-30 dakikada boğulma ile ölüme neden olur. Bu konuyu bölümde daha sonra tartışacağız.

DÜŞÜK-DEBİLİ KALP YETMEZLİĞİ—KARDİYOJENİK ŞOK

Akut kalp krizlerinden sonra ve sıklıkla uzun süreli, yavaş ilerleyen kalp bozukluğu dönemleri sonrasındaki çoğu durumda, kalp yaşam için gerekli en alt düzeyde kan akımı miktarını bile pompalamada yetersiz kalır. Buna bağlı olarak, sıklıkla birkaç saat ile birkaç gün içinde ölüme yol açacak şekilde vücut dokuları etkilenir ve hatta haraplanmaya başlar. Bölüm 24'de açıklandığı şekilde bu tablo bir dolaşım şokudur. Beslenme eksikliğinden kardiyovasküler sistem de zarar görür ve vücudun geri kalan kısmı ile birlikte haraplanır, bu da ölüme gidişi hızlandırır. Kalbin pompalama yetersizliğinin neden olduğu bu dolaşım şoku sendromuna *kardiyojenik şok* veya basitçe *kardiyak şok* denir. Kardiyojenik şok geliştiği zaman uygun tıbbi bakımla bile hayatta kalma oranı çoğu kez yüzde 30'dan dahi azdır.

Kardiyojenik Şokta Kalp Haraplanmasının Kısır Döngüsü. Bölüm 24'teki dolaşım şoku tartışmasında şokun seyri sırasında koroner kan desteği azaldığı zaman kalbin giderek daha fazla hasarlanma eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır. Şöyle ki, şok sırasında oluşan düşük arter basıncı koroner kan desteğini daha da çok azaltır. Bu kalbi daha zayıf hale getirir, bu da arter basıncını daha da fazla azaltarak şoku ilerleyici şekilde kötüleştirir. Süreç, sonuçta kalp harabiyetinin bir kısır döngüsü haline gelir. Miyokard infarktüsünün neden olduğu kardiyojenik şokta, zaten mevcut olan koroner damar blokajı ile bu sorun büyük ölçüde abartılmış olur. Örneğin, sağlıklı bir kalpte, kalp hasarının başlamasından önce arter basıncının genellikle yaklaşık 45 mm Hg'nın altına düşmesi gerekir. Bununla birlikte, bir ana koroner damarı zaten tıkanmış olan bir kalpte koroner arter basıncı 80-90 mm Hg'nın aşağısına düştüğü zaman hasarlanma başlar. Diğer bir deyişle, arter basıncındaki küçük bir düşüş bile kalp hasarının kısır döngüsünü başlatabilir. Bu nedenle, miyokard infarktüsünün tedavisinde kısa bile olsa hipotansiyon dönemlerinin önlenmesi çok önemlidir.

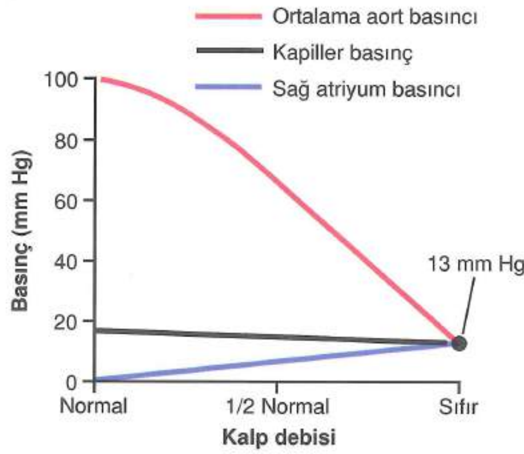
Tedavinin Fizyolojisi. Çeşitli kompanse edici işlemler kalp debisini (ve arter basıncını) yaşamı devam ettirecek bir düzeye döndüremeden önce hasta sıklıkla kardiyojenik şoktan ölür. Bu nedenle, bu durumun tedavisi akut kalp krizlerinin yönetiminde en önemli problemlerden biridir.

Ventrikül kası hasarlanma belirtileri gösteriyorsa kalbi güçlendirmek için sıklıkla acil dijital uygulaması yapılır. Ayrıca, arter basıncını desteklemek üzere tam kan, plazma infüzyonu veya kan basıncını yükselten bir ilaç kullanılır. Eğer arter basıncı yeterince yüksek düzeye getirilebilirse, koroner kan akımı çoğu kez hasarın kısır döngüsünü önlemek için yeterli düzeye yükselecektir. Bu süreç şoku düzeltmek için dolaşım sistemindeki uygun kompansasyon mekanizmalarına yeterli zaman sağlar.

Aşağıdaki işlemlerden biri uygulanarak kardiyojenik şokta hastaların hayatını kurtarmada bazı başarılar da elde edilmiştir: (1) çoğu kez koroner baypas grefti ile birlikte koroner arterdeki pıhtının cerrahi olarak çıkarılması veya (2) tıkalı koroner arterin kateterizasyonu ve pıhtının erimesini sağlayan *streptokinaz* veya *doku tipi plazminojen aktivatör* enzimlerinin infüzyonu. Eğer bu işlemlerden biri kardiyojenik şokun ilk 1 saati içinde uygulanırsa sonuçlar nadiren olumsuzdur, ancak 3 saatten sonraki uygulamalar çok az yarar sağlar veya hiç yararlı olmaz.

KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA ÖDEM

Akut Kalp Yetmezliği Hızlı *Perifer* Ödemine Neden Olmaz. Akut *sol* kalp yetmezliği akciğerlerin hızlı



Şekil 22-3. Kalp debisi normalden sıfıra doğru düşerken ortalama aort basıncında, perifer dokuların kapiller basıncında ve sağ atriyum basıncında ilerleyici değişiklikler.

konjesyonuna, *pulmoner ödem* gelişimine ve hatta dakikalar-saatler içinde ölüme neden olabilir.

Bununla birlikte, sol ya da sağ kalp yetmezliği *perifer ödemi* oluşumuna yol açmada çok yavaştır. Bu durum, **Şekil 22-3** kullanılarak en iyi şekilde açıklanabilir. Daha önce normal olan bir kalbin pompa etkinliği akut olarak yetersiz hale geldiğinde aort basıncı düşer ve sağ atriyum basıncı yükselir. Kalp debisi sıfıra yaklaşırken bu iki basınç yaklaşık 13 mm Hg'lık bir denge değerinde birbirine yaklaşır. Kapiller basınç da 17 mm Hg'lık normal değerinden 13 mm Hg'lık yeni denge basıncına düşer. Böylece, *ağır derecede akut kalp yetmezliği perifer kapiller basıncında yükselmeden ziyade çoğu kez bir düşmeye neden olur.* Bu yüzden, insanlardaki deneyimlerin yanısıra, hayvan deneyleri de akut kalp yetmezliğinin hızlı perifer ödemi gelişimine hemen hiç neden olmadığını göstermektedir.

DEVAM EDEN KALP YETMEZLİĞİNDE BÖBREKLER TARAFINDAN UZUN-SÜRELİ SU TUTULMASI PERİFER ÖDEMİNE NEDEN OLUR

Tam kalp yetmezliğinden veya sağ kalp yetmezliğinden 1 gün kadar sonra, temel olarak *böbrekler tarafından sıvı tutulması* sebebiyle, perifer ödemi oluşmaya başlar. Sıvı retansiyonu ortalama sistemik doluş basıncını artırır, sonuçta kanın kalbe geri dönme eğilimi artar. Bu durum sağ atriyum basıncını daha da yüksek bir değere çıkarır ve arter basıncını normale döndürür. Bu yüzden, *kapiller basınç da önemli derece artar* ve sıvının dokulara geçmesine ve şiddetli ödem gelişimine neden olur.

Kalp yetmezliği süresince böbreklerin idrar çıkarmasında oluşan azalmanın bilinen pek çok nedeni vardır.

1. **Glomerül filtrasyon hızında azalma.** Kalp debisindeki azalma (1) *azalmış arter basıncı* ve (2) *böbrek aferent arteriyollerinin şiddetli sempatik konstriksiyonu* nedeniyle, böbreklerde glomerül basıncını azaltma eğilimindedir. Sonuç olarak, hafif derecelerdeki kalp yetmezliği dışında, glomerül filtrasyon hızı normalden daha düşük hale gelir. Bölüm 27-30'daki böbrek işlevlerinin tartışılmasından açıkça anlaşılmaktadır ki, *glomerül filtrasyonundaki hafif bir azalma bile çoğu kez idrar debisini önemli derecede azaltmaktadır.* Kalp debisi normalin yarısına düştüğü zaman, bu hemen neredeyse tam bir anüri ile sonuçlanır.
2. **Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve suyun ve tuzun böbrek tübüllerinde artmış geriemilimi.** Böbrek kan akımının azalması böbreklerden *renin salgılanmasında* önemli artışa neden olur, bu da Bölüm 19'da tanımlandığı şekilde *anjiyotensin II oluşumunu* artırır. Anjiyotensin II böbrek arteriyolleri üzerinde böbreklerden geçen kan akımını daha da azaltan doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu durum, böbrek tübüllerini çevreleyen peritübüler kapiller damarlardaki basıncı düşürür ve suyun ve tuzun böbrek tübüllerinden geriemiliminin büyük oranda artmasına neden olur. Anjiyotensin II aynı zamanda böbrek tübüllerinin epitel hücrelerine doğrudan etki ederek su ve tuz geriemilimini uyarır. Böylece, idrarla su ve tuz kaybı büyük ölçüde azalır, vücudun her yerinde kanda ve hücrelerarası sıvılarda tuz ve su birikimi olur.
3. **Artmış aldosteron salgılanması.** Kalp yetmezliğinin kronik evresinde, adrenal korteksten büyük miktarlarda aldosteron salgılanır. Bu, başlıca anjiyotensin II'nin adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyarıcı etkisinden kaynaklanır. Bundan başka, aldosteron salgılanmasındaki artışın bir kısmı sıklıkla artmış plazma potasyumuna bağlıdır. Yüksek potasyum, aldosteron salgılanmasının bilinen en güçlü uyaranlarından biridir ve kalp yetmezliğinde azalmış olan böbrek işlevine yanıt olarak potasyum konsantrasyonu yükselir. Artan aldosteron düzeyi böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini daha da artırır. Bu da iki nedenle su geriemiliminde ikincil bir artışa yol açar. Birincisi, sodyum geriemilirken tübüllerdeki ozmotik basınç düşer, fakat böbrek hücrelerarası sıvılarında ozmotik basınç artar. Bu değişiklikler suyun ozmozla kana geçişi yönünde etkili olur. İkincisi, emilime uğrayan sodyum ve ona eşlik eden anyonlar (başlıca klorür iyonları) vücudun her yerinde hücredışı sıvının ozmotik konsantrasyonunu artırır. Bu ise hipotalamus-arka hipofiz bez sisteminden *antidiüretik hormon* salgılanmasını uyarır (Bölüm 30'da tartışıldı). Antidiüretik hormon da tübüllerde su geriemiliminin daha da fazla artması yönünde etkili olur.
4. **Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu.** Daha önce tartışıldığı gibi, kalp yetmezliği sempatik sinir sisteminde belirgin aktivasyona neden olur; bu da böbrekler tarafından tuz ve su tutulmasına yol açan pek çok etkiye sahiptir: (a) böbrek aferent

arteriyollerinde daralma, glomerül filtrasyon hızını azaltır; (b) tübül epitel hücreleri üzerindeki alfa-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuyla böbrek tübüllerinde tuz ve su geriemiliminin uyarılması; (c) renin salgılanmasının ve anjiyotensin II oluşumunun uyarılması, böbrek tübüllerinde geriemilimi artırır ve (d) arka hipofizden antidiüretik hormon serbestlenmesinin uyarılması, böbrek tübüllerinde su geriemilimini artırır. Sempatik uyarılmanın bu etkileri Bölüm 27 ve 28'de daha ayrıntılı tartışılmaktadır.

Atriyal Natriüretik Peptidin Kalpte Dekompansasyonun Başlangıcını Geciktirici Rolü. *Atriyal natriüretik peptit (ANP)* kalbin atriyum duvarları gerildiğinde atriyumlardan serbestlenen bir hormondur. Kalp yetmezliği, hemen daima sağ ve sol atriyum basınçlarında atriyum duvarlarının gerilmesine yol açan artışa neden olduğundan, ağır kalp yetmezliğinde kanda dolaşan ANP düzeyleri 5-10 kat artabilmektedir. ANP ise tuz ve su atılımını belirgin şekilde artırmak üzere böbrekler üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu yüzden ANP, kalp yetmezliğinde aşırı konjestif semptomları önlemeye yardım eden doğal bir rol oynar. ANP'nin böbrekteki etkileri Bölüm 28 ve 30'da tartışılmaktadır.

Geç-Evre Kalp Yetmezliğinde Akut Pulmoner Ödem—Bir Diğer Öldürücü Kısır Döngü

Kalp yetmezliğinde sık karşılaşılan bir ölüm nedeni, uzun süreden beri kronik kalp yetmezliği olan hastalarda oluşan *akut pulmoner ödemdir.* Akut pulmoner ödem yeni bir kalp hasarı olmayan bir kişide meydana geldiğinde, bu durum genellikle ağır egzersiz, bazı duygusal stresler veya hatta aşırı soğuk gibi kalbin geçici olarak aşırı yüklenmesiyle ortaya çıkar. Akut pulmoner ödemin aşağıdaki kısır döngüden kaynaklandığına inanılmaktadır:

1. Zaten zayıf olan sol ventrikül üzerinde geçici yük artışı kısır döngüyü başlatır. Sol kalbin sınırlı pompalama kapasitesi nedeniyle kan akciğerlerde göllenmeye başlar.
2. Akciğerlerdeki kanın artışı pulmoner kapiller basıncı yükseltir ve küçük miktarda sıvı akciğer dokularına ve alveollere sızmaya başlar.
3. Akciğerlerdeki artmış sıvı kanın oksijenlenme derecesini azaltır.
4. Kanda oksijen azalması kalbi daha fazla zayıflatır ve vücudun her tarafındaki arteriyolleri de zayıflatarak periferde vazodilatasyona yol açar.
5. Periferde vazodilatasyon perifer dolaşımından kanın venöz dönüşünü daha da fazla artırır.
6. Artmış venöz dönüş akciğerlerde kanın göllenmesini daha fazla artırır. Bu da akciğerlerde daha da fazla sıvı transüdasyonuna, arteryel oksijen desatürasyonunda daha fazla artışa, venöz dönüşte daha fazla artışa neden olur ve böyle devam eder. Böylece bir kısır döngü kurulmuş olur.

Bu kısır döngü belirli bir kritik noktanın ötesine geçerse, dakikalar içinde cesur tedavi girişimleri uygulanmaz ise hastanın ölümüne kadar devam eder. Süreci geri döndürebilen ve hastanın hayatını kurtarabilen tedavi girişimleri şunları içerir:

1. Venlerdeki kanın çoğunu tutmak üzere kollara ve bacaklara turnike uygulayarak sol kalbin iş yükünün azaltılması
2. Vücuttan hızlı su kaybı sağlamak üzere furosemid gibi hızlı etkili bir diüretik verilmesi
3. Kanın oksijen desatürasyonunu, kalp dokusunun bozulmasını ve periferde vazodilatasyonu düzeltmek için hastaya saf oksijen solutulması
4. Kalbi güçlendirmek için hastaya dijital gibi hızlı etkili bir kardiyotonik ilaç verilmesi

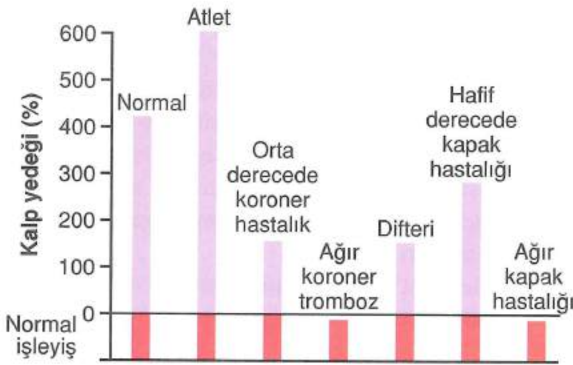
Akut pulmoner ödemin bu kısır döngüsü o kadar hızlı ilerleyebilir ki 20 dakika-1 saat içinde ölümle sonuçlanabilir. Bu yüzden, başarılı olmak için tedavi acilen uygulanmalıdır.

KALP YEDEĞİ

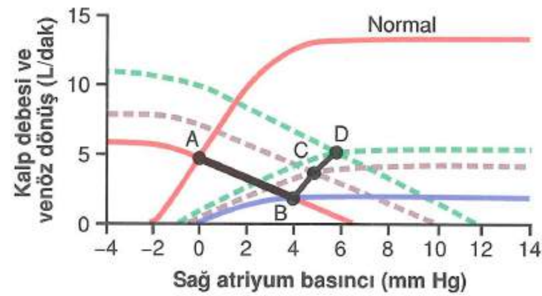
Kalp debisinin normalin üzerinde yükselebileceği maksimum yüzde oranı *kalp yedeği* olarak adlandırılır. Sağlıklı genç erişkinde kalp yedeği yüzde 300-400'dür. Atletik olarak antrenmanlı kişilerde yüzde 500-600 veya daha fazladır. Ancak, kalp yetmezliğinde kalp yedeği yoktur. Normal yedeğe bir örnek olarak, şiddetli egzersiz sırasında sağlıklı genç bir erişkinde kalp debisi normalin yaklaşık 5 katına yükselebilmektedir. Bu normalin üzerinde yüzde 400'lük bir artıştır-yani, *kalp yedeği yüzde 400'dür.*

Kalbin yeterli kan pompalamasını önleyen her faktör kalp yedeğini azaltacaktır. Bu, iskemik kalp hastalığı, primer miyokard hastalığı, kalp kasını etkileyen vitamin eksikliği, miyokardın fiziksel hasarı, kalp kapağı hastalığı ve pek çok diğer faktörden kaynaklanabilir. Bunların bir kısmı **Şekil 22-4**'de gösterilmiştir.

Kalp Yedeği Düşüklüğünün Tanısı—Egzersiz Testi. Kalp yedekleri düşük olan kişiler dinlenim durumunda kaldıkları sürece genellikle kalp hastalığının başlıca semptomlarını hissetmezler. Bununla birlikte, genellikle kişiye bir koşu bandında veya merdiven testi ile kalp debisinde önemli derecede artış gerektiren egzersiz yaptırılarak kalp yedeği düşüklüğü tanısı kolaylıkla konulabilir. Kalp üzerindeki artmış yük mevcut küçük miktardaki yedeği hızla tüketir ve kalp debisi vücudun yeni aktivite düzeyini sürdürebilmek için yeterli miktarda artmakta kısa sürede yetersiz kalır. Akut etkiler şunlardır:



Şekil 22-4. Farklı koşullarda kalp yedeği. İki durumda yedeğin sıfırdan daha düşük olduğu görülmektedir.



Şekil 22-5. Kalp yetmezliğinin farklı evreleri sırasında kalp debisi ve sağ atriyum basıncındaki ilerleyici değişiklikler.

1. Kalbin dokulara yeterli kan pompalayamaması sonucu ani ve bazen şiddetli nefes darlığı (dispne) olur; bu da doku iskemisine yol açar ve hava açlığı duygusu yaratır.
2. Kas iskemisine bağlı şiddetli kas yorgunluğu gelişir, sonuçta kişinin egzersizi sürdürme yeteneğini sınırlar.
3. Kalp hızı aşırı artar, çünkü sinirsel refleksler yetersiz kalp debisini yükseltmek için şiddetle aktive olurlar.

Egzersiz testleri kardiyologların tüm tedavi yöntem ve gereçlerinin parçasıdır. Bu testler çoğu klinik ortamda kolaylıkla yapılamayan kalp debisi ölçümlerinin yerini tutar.

KALP YETMEZLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN NİCEL ÇİZİMSEL YÖNTEM

Bu bölümde şimdiye kadar yaptığımız gibi, daha çok nitel bir mantık kullanarak kalp yetmezliğinin genel prensiplerinin çoğunu anlamak mümkün ise de, daha nicel yaklaşımlarla kalp yetmezliğindeki farklı faktörlerin önemi daha derinlemesine kavranabilir. Böyle bir yaklaşım, Bölüm 20'de kalp debisi düzenlenmesinin değerlendirilmesi için ortaya konan çizimsel yöntemdir. Bu bölümün geri kalan kısımlarında kalp yetmezliğinin çeşitli yönlerini bu çizim tekniğini kullanarak analiz edeceğiz.

Akut Kalp Yetmezliğinin ve Kronik Kompansasyonun Çizimsel Değerlendirmesi

Şekil 22-5 kalbin ve perifer dolaşımının çeşitli durumlarındaki *kalp debisi* ve *venöz dönüş eğrilerini* göstermektedir. A noktasından geçen iki eğri (1) *normal kalp debisi eğrisi* ve (2) *normal venöz dönüş eğrisidir.* Bölüm 20'de işaret edildiği gibi, bu iki eğrinin her biri üzerinde dolaşım sisteminin işlev yapabileceği tek bir nokta vardır: Bu nokta iki eğrinin kesiştiği A noktasıdır. Bu nedenle, dolaşımın normal durumu 5 L/dak'lık bir venöz dönüş ve kalp debisi ile, 0 mm Hg'lik bir sağ atriyum basıncına karşılık gelir.

Akut Kalp Krizi Kalp Debisi Eğrisini Azaltır. Orta şiddette bir kalp krizinden sonra ilk birkaç saniye içinde kalp debisi eğrisi *en alttaki eğriye* iner. Bu birkaç saniye içinde, venöz dönüş eğrisi henüz değişmemiştir, çünkü perifer dolaşım sistemi hâlâ normal olarak çalışmaktadır. Dolayısıyla, dolaşımın yeni durumu, yeni kalp debisi eğrisinin normal venöz dönüş eğrisini kestiği B noktasıyla belirtilmiştir. Böylece, kalp debisi 2 L/dak'ya düşerken sağ atriyum basıncı hemen 4 mm Hg'ya yükselir.

Sempatik Refleksler Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Eğrilerini Yükseltir. Sonraki 30 saniye içinde sempatik refleksler çok aktif olurlar. Kalp debisi ve venöz dönüş eğrilerinin her ikisini de yükseltirler. Sempatik uyarılma kalp debisi eğrisinin plato düzeyini yüzde 30-100 kadar artırabilir. Ortalama sistemik doluş basıncını da (venöz dönüş eğrisinin sıfır venöz dönüş eksenini kestiği yerdeki noktayla tanımlanan) birkaç milimetre civa yükseltebilir - şekilde normal değer olan 7 mm Hg'dan 10 mm Hg'ya yükseldiği görülmektedir. Ortalama sistemik doluş basıncındaki bu artış bütün venöz dönüş eğrisini sağa ve yukarı doğru kaydırır. Yeni kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri şimdi C noktasında yani, +5 mm Hg'lik bir sağ atriyum basıncında ve 4 L/dak'lık bir kalp debisinde dengelenirler.

Sonraki Birkaç Gün Süresince Olan Kompansasyon Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Eğrilerini Daha Fazla Yükseltir. Takibeden hafta içinde, kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri şu nedenlerle daha da yükselir: (1) kalbin bir miktar düzelmesi ve (2) böbrekte tuzun ve suyun tutulması, bu ortalama sistemik doluş basıncını daha da yükseltir (bu kez +12 mm Hg'ya kadar). İki yeni eğri, şimdi D noktasında dengededir. Böylece, kalp debisi artık normale dönmüştür. Ancak sağ atriyum basıncı daha da yükselerek +6 mm Hg'ya ulaşmıştır. Kalp debisi artık normal olduğundan böbrek debisi de normaldir ve böylece

yeni bir sıvı denge durumu oluşmuştur. Bazı ilave dış faktörler kalp debisi eğrisini veya venöz dönüş eğrisini değiştirinceye kadar, dolaşım sistemi normal bir kalp debisi ve yükselmiş bir sağ atriyum basıncı ile D noktasında işlev görmeye ve kararlı kalmaya devam edecektir.

Değerlendirme için bu teknik kullanılarak, özellikle orta derecede sıvı tutulmasının önemi ve hafif ve orta derecede kalp yetmezliğinde sonuçta yeni bir kararlı dolaşım durumuna nasıl yol açtığı görülebilir. Kalp yetmezliğinin çeşitli derecelerinde ortalama sistemik doluş basıncı ve kalp pompalaması arasındaki ilişkinin görülmesi de mümkündür.

Şekil 22-5'de tanımlanan olayların **Şekil 22-1**'de gösterilenlerle aynı olduğuna, ancak **Şekil 22-5**'de bunların daha nicel bir tarzda sunulmuş olduğuna dikkat ediniz.

"Kompanse Olmayan" Kalp Yetmezliğinin Çizimsel Değerlendirmesi

Şekil 22-6'daki siyah renkteki kalp debisi eğrisi **Şekil 22-2**'de gösterilenle aynıdır ve kalbin ulaşabildiği ölçüde bir iyileşme derecesine ulaşmış oldukça baskılanmış bir eğridir. Biz bu şekle, kalp debisi eğrisinin bu düşük düzeye akut inişini takip eden günlerde oluşan venöz dönüş eğrilerini ekledik. A noktasında, sıfır zamanındaki eğri yaklaşık 3 L/dak'lık bir kalp debisini verecek şekilde normal venöz dönüş eğrisine eşittir. Bununla birlikte, bu düşük kalp debisinin neden olduğu sempatik sinir sistem uyarılması, ortalama sistemik doluş basıncını 30 saniye içinde 7'den 10,5 mm Hg'ya yükseltir. Bu etki, "otonom kompansasyon" olarak işaretlenmiş olan eğriyi oluşturmak üzere, venöz dönüş eğrisini yukarı ve sağa kaydırır. Böylece, yeni venöz dönüş eğrisi B noktasında kalp debisi eğrisi ile eşitlenir. Kalp debisi, sağ atriyum basıncının daha da artarak 5 mm Hg'ya yükselmesi pahasına, 4 L/dak'lık bir düzeye ulaşmıştır.

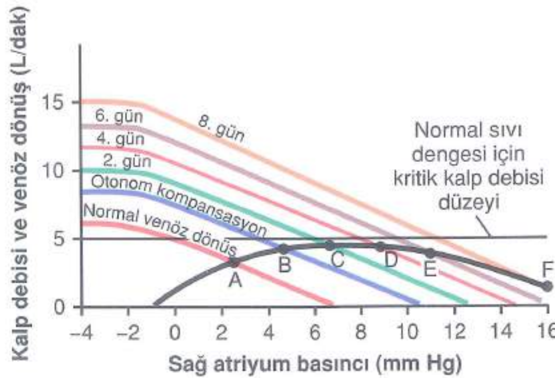
4 L/dak'lık kalp debisi böbreklerin normal şekilde işlev görmesi için hâlâ çok düşüktür. Bu nedenle sıvı tutulması devam eder ve ortalama sistemik doluş basıncı 10,5'tan yaklaşık 13 mm Hg'ya yükselir. Şimdi venöz dönüş eğrisi "2. gün" işaretli olan hale gelir ve kalp debisi eğrisi ile C noktasında dengelenir. Kalp debisi 4,2 L/ dak'ya ve sağ atriyum basıncı 7 mm Hg'ye yükselmiştir.

İzleyen günlerde kalp debisi normal böbrek işlevini geri getirecek düzeye asla yükselmez. Sıvı tutulması devam eder, ortalama sistemik doluş basıncı yükselmeye devam eder, venöz dönüş eğrisi sağa kaymaya devam eder ve venöz dönüş eğrisi ile kalp debisi eğrisi arasındaki denge noktası da giderek D noktasına, E noktasına ve sonunda F noktasına kayar. Dengeleme süreci şimdi kalp debisi eğrisinin inen eğimi üzerindedir, öyle ki daha fazla sıvı tutulması daha ciddi kalp ödemine ve kalp debisini kötüleştirici bir etkiye neden olur. Bu durum ölüm oluncaya dek kötüleşmeyi hızlandırır.

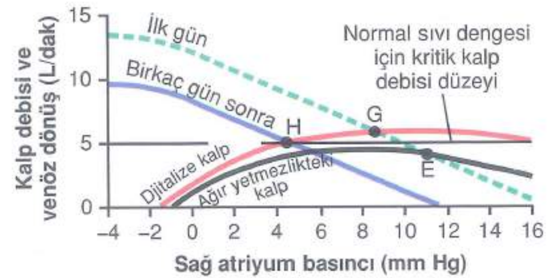
Böylece, "kompanse olmama" kalp debisi eğrisinin sıvı alımı ve atılması arasındaki dengenin kurulması için böbreklerden normal sıvı atılmasını yeniden oluşturmak üzere gerekli olan 5 L/dak'lık kritik düzeye asla ulaşamaması gerçeğinden kaynaklanmaktadır.

Kompanse Olmayan Kalp Hastalığının Dijital ile Tedavisi. Kompanse olmamanın evresinin **Şekil 22-6**'daki E noktasına ulaşmış olduğunu kabul edelim ve **Şekil 22-7**'deki aynı E noktasına geçelim. Bu noktada kalbi güçlendirmek için dijital verilir. Bu müdahale kalp debisi eğrisini **Şekil 22-7**'de görülen düzeye yükseltir, fakat venöz dönüş eğrisinde hızlı bir değişiklik yoktur. Bu nedenle, yeni kalp debisi eğrisi venöz dönüş eğrisi ile G noktasında eşitlenir. Kalp debisi şimdi 5,7 L/dak'dır ve bu böbreklerin normal miktarlarda idrar çıkarması için gerekli olan 5 L/dak'lık kritik düzeyden daha yüksek bir değerdir. Dolayısıyla, böbrekler normalden çok daha fazla sıvıyı vücuttan uzaklaştırır, yani *diüreze* neden olur. Bu dijitalin iyi bilinen bir tedavi edici etkisidir.

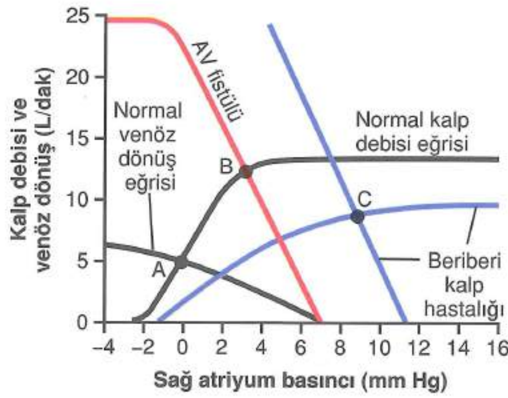
İlerleyici sıvı kaybı birkaç günlük dönem içinde ortalama sistemik doluş basıncını 11,5 mm Hg'ya düşürür ve yeni venöz dönüş eğrisi "Birkaç gün sonra" ibareli eğriye dönüşür. Bu eğri dijital verilen kalbin kalp debisi eğrisi ile H noktasında, 5 L/dak'lık bir kalp debisi ve 4,6 mm



Şekil 22-6. Kompanse olmayan kalp hastalığının çizimsel değerlendirmesi. Devam eden sıvı tutulmasının bir sonucu olarak venöz dönüş eğrisinin gittikçe sağa kaydığı görülmektedir.



Şekil 22-7. Kompanse olmayan kalp hastalığının tedavisinde dijitalin kalp debisi eğrisini yükseltici etkisi görülmektedir. Kalp debisinin artışı da idrar debisinde artışa ve venöz dönüş eğrisinin giderek sola kaymasına neden olur.



Şekil 22-8. Yüksek debili kalp yetmezliğine yol açabilen iki durumun çizimsel değerlendirmesi: (1) arteriyovenöz (AV) fistül ve (2) beriberi kalp hastalığı.

Hg'lık bir sağ atriyum basıncı düzeyinde eşitlenir. Bu kalp debisi tam olarak normal sıvı dengesi için gereken düzeydir. Bu nedenle, ne daha fazla sıvı kaybedilecek ne de kazanılacaktır. Sonuç olarak, dolaşım sistemi şimdi kararlı durumdadır veya diğer bir deyişle kompanse olmayan kalp yetmezliği "kompanse" hale gelmiştir. Bunu diğer bir yolla ifade etmek için, dolaşımın son kararlı denge durumu üç eğrinin kesişme noktasıyla tanımlanır: kalp debisi eğrisi, venöz dönüş eğrisi ve normal sıvı dengesinin kritik düzeyi. Bu üç eğri aynı noktada kesiştiği zaman kompanse edici mekanizmalar dolaşımı otomatik olarak kararlı hale getirir.

Yüksek-Debili Kalp Yetmezliğinin Çizimsel Değerlendirmesi

Şekil 22-8 yüksek-debili kalp yetmezliğinin iki tipinin değerlendirmesini göstermektedir. Bunlardan biri kalbin pompalama yeteneği azalmadığı halde aşırı venöz dönüş yüzünden kalbi aşırı yük altında bırakan bir *arteriyovenöz fistül* nedeniyle oluşur. Diğeri *beriberi* nedeniyle oluşur; beriberide azalmış sistemik damar direnci nedeniyle venöz dönüş belirgin şekilde artmıştır, fakat aynı zamanda kalbin pompalama yeteneği de azalmıştır.

Arteriyovenöz Fistül. **Şekil 22-8**'deki "normal" eğriler normal kalp debisi ve normal venöz dönüş eğrilerini temsil etmektedir. Bunlar birbirleriyle 5 L/dak'lık normal bir kalp debisini ve 0 mm Hg'lık normal bir sağ atriyum basıncını gösteren A noktasında kesişmektedirler.

Şimdi büyük bir arteriyovenöz fistülün (büyük bir arter ve büyük bir ven arasındaki doğrudan bağlantı) açılması nedeniyle sistemik damar direncinin *(toplam perifer direnci)* belirgin şekilde azaldığını farzedelim. Venöz dönüş eğrisi "AV fistül" işaretli eğriyi vermek üzere yukarı doğru dönecektir. Bu venöz dönüş eğrisi normal kalp debisi eğrisiyle 12,5 L/dak'lık bir kalp debisi ve 3 mm Hg'lık bir sağ atriyum basıncına karşılık gelen B noktasında kesişir. Böylece, kalp debisi büyük oranda yükselmiş, sağ atriyum basıncı hafifçe artmış durumdadır ve hafif derecede periferde konjesyon belirtileri vardır. Eğer kişi egzersiz yapmaya teşebbüs ederse, kalp arteriyovenöz fistülden geçen fazladan kanı pompalamak için zaten en üst kapasitede olduğundan az bir kalp yedeğine sahip olacaktır. Bu durum bir yetmezlik durumunu andırır ve *yüksek-debili yetmezlik* olarak adlandırılır, fakat gerçekte kalp aşırı venöz dönüşle çok fazla yüklenmiştir.

Beriberi. **Şekil 22-8** *beriberinin* neden olduğu kalp debisi ve venöz dönüş eğrilerindeki tahmini değişiklikleri göstermektedir. Kalp debisi eğrisinin azalmış düzeyi beriberi sendromuna yol açan vitamin eksikliği (başlıca tiamin yokluğu) nedeniyle kalbin zayıflamasına bağlıdır. Kalbin zayıflaması böbreklere kan akımını azaltmıştır. Bu nedenle, böbrekler büyük miktarda fazladan sıvı tutmuş, bu da ortalama sistemik doluş basıncını (venöz dönüş eğrisi ile sıfır kalp debisi düzeyinin kesiştiği noktayla gösterilmektedir) normal değeri olan 7 mm Hg'dan 11 mm Hg'ya yükseltmiştir. Bu durum venöz dönüş eğrisini sağa kaydırmıştır. Son olarak, venöz dönüş eğrisi normale göre yukarı doğru dönmüştür, çünkü Bölüm 17'de açıklandığı şekilde vitamin eksikliği periferdeki kan damarlarında dilatasyona neden olmuştur.

İki mavi eğri (kalp debisi eğrisi ve venöz dönüş eğrisi) beriberideki dolaşım durumunu tanımlayan C noktasında kesişir. Bu noktada sağ atriyum basıncı 9 mm Hg ve kalp debisi normalden yüzde 65 kadar fazladır. Kalp debisi eğrisinin azalmış plato düzeyi ile gösterildiği gibi, bu yüksek kalp debisi zayıf kalbe rağmen oluşur.

Kaynaklar

Andrew P: Diastolic heart failure demystified, Chest 124:744, 2003.

Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H: Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol 61:599, 2013.

Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure, Physiology (Bethesda) 21:380, 2006.

Braunwald E: Biomarkers in heart failure, N Engl J Med 358:2148, 2008.

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.

Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H: Genetic cardiomyopathies causing heart failure. Circ Res 113:660, 2013.

Despa S, Bers DM: Na^+ transport in the normal and failing heart-remember the balance. L Mol Cell Cardiol 61:2, 2013.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure:implications beyond ATP production. Circ Res 113:709, 2013.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory physiology: cardiac output and its regulation, Philadelphia, 1973.

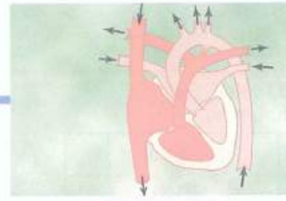
Kirk JA, Kass DA: Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. Circ Res 113:690, 2013.

Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered Ca^{+2} handling in heart failure. Circ Res 113:690, 2013.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenerjic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ: Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 123:19, 2013.

Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure, J Clin Invest 115:518, 2005.
Nickel A, Löffler J, Maack C: Myocardial energetics in heart failure. Basic Res Cardiol 108:358, 2013.
Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: Current concepts and improving outcomes, Circulation 117:686, 2008.
Roger VL: Epidemiology of heart failure. Circ Res 113:646, 2013.
Spinale FG, Zile MR: Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. Circ Res 113:725, 2013.
Spodick DH: Acute cardiac tamponade, N EnglJ Med 349:684, 2003.
Willis MS, Patterson C: Proteotoxicity and cardiac dysfunction-Alzheimer's disease of the heart? N Eng J Med 368:455, 2013.
Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function, Circulation 105:1387, 2002.



BÖLÜM 23

Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıkları

Kalp kapaklarının işlevinin tartışıldığı Bölüm 9'da kapakların *kapanmasının* işitilebilir seslere neden olduğuna işaret edildi. Normalde kapaklar açılırken işitilebilir ses oluşmaz. Bu bölümde ilk olarak normal ve anormal koşullarda kalpte seslere neden olan faktörleri, sonrasında kapak bozuklukları veya doğumsal kalp hastalıkları oluştuğunda tüm dolaşım sisteminde neler olduğunu tartışacağız.

KALP SESLERİ

NORMAL KALP SESLERİ

Normal bir kalp stetoskopla dinlendiğinde genellikle "lab, dab, lab, dab" diye tanımlanan bir ses işitilir. "Lab" sistol başında atriyoventriküler (A-V) kapakların kapanmasıyla ve "dab" sistol sonunda semilunar (aort ve pulmoner) kapakların kapanmasıyla ilişkilidir. Normal bir kalp döngüsünün, sistolün başında A-V kapaklar kapandığı zaman başladığı kabul edildiği için "lab" sesine *birinci kalp sesi* ve "dab"a *ikinci kalp sesi* adı verilir.

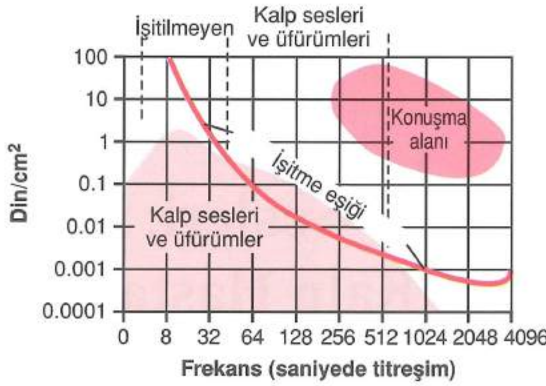
Birinci Kalp Sesi A-V Kapakların Kapanması ile İlişkilidir. Kalp seslerinin nedenleri için öne sürülen ilk açıklama kalp seslerine kapak yaprakçıklarının birbirine "çarpmasından" doğan titreşimlerin yol açtığı şeklinde idi. Ancak, kapak yaprakçıklarının bu şekilde kapanmasının sese neden olmadığı, olsa bile çok az sese neden olduğu gösterilmiştir; çünkü yaprakçıkların arasındaki kan bu çarpma etkisini tamponlar ve belirgin ses oluşumunu engeller. Bunun yerine, sesin nedeni *gergin kapakların kapandıktan hemen sonra titreşmesi* ile birlikte *çevredeki kanın, komşu kalp duvarlarının ve kalbin yakınındaki büyük damarların titreşimidir.* Yani birinci kalp sesinin oluşmasında, ventriküllerin kasılması ilk önce kanın aniden A-V kapaklara (triküspit ve mitral kapaklar) doğru geri akımına neden olur. Bu geri akım, kapakların kapanmasına ve korda tendineler tarafından durduruluncaya kadar kapakların atriyumlara doğru bombeleşmesine yol açar. Daha sonra, korda tendinelerin ve kapakların elastik gerginlikleri geriye akan kanın tekrar ventriküllere doğru ileriye fırlamasına neden olur. Bu mekanizma, gergin kapaklarla birlikte kanı ve ventrikül duvarlarını titreştirir ve kanda titreşimli bir girdaba neden olur. Komşu dokular aracılığıyla göğüs duvarlarına iletilen bu titreşimler stetoskopla ses halinde duyulabilir.

İkinci Kalp Sesi Aort ve Pulmoner Kapakların Kapanması ile İlişkilidir. İkinci kalp sesi sistolün sonunda semilunar kapakların (aort ve pulmoner kapakların) aniden kapanmasına bağlı olarak oluşur. Semilunar kapaklar kapandıkları zaman geriye, ventriküllere doğru bombeleşirler, sonra elastik gerginlikleriyle kanı arterlere geri iterler. Bu olay kısa süre için kanın arter duvarları ve semilunar kapaklar arasında ve kapaklarla ventrikül duvarları arasında ileri-geri yansıyan hareketine neden olur. Arter duvarlarında oluşan vibrasyonlar arterler boyunca iletilir. Damarların ya da ventriküllerin titreşimleri göğüs duvarı gibi "ses çıkarabilir bir engele" çarptığı zaman işitilebilen ses yaratırlar.

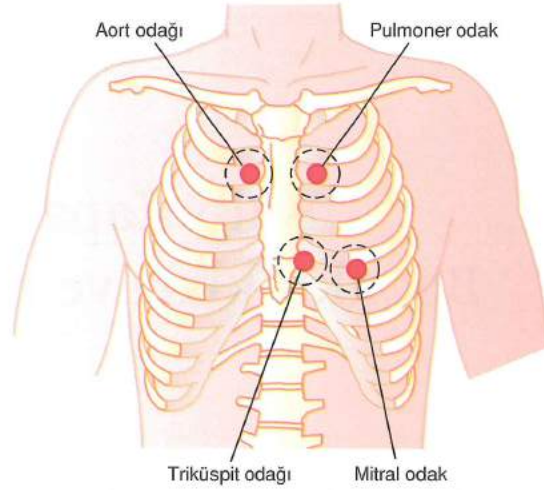
Birinci ve İkinci Kalp Seslerinin Süreleri ve Şiddetleri. Her bir kalp sesinin süresi 0,10 saniyeden hafifçe uzundur. Birinci ses 0,14 saniye kadar, ikinci ses 0,11 saniye kadardır. İkinci sesin daha kısa süreli olmasının nedeni semilunar kapakların A-V kapaklara göre daha gergin olmasıdır; bu nedenle, A-V kapaklara göre daha kısa süre titreşirler.

Şekil 23-1'de görüldüğü gibi, birinci ve ikinci kalp seslerinde işitilebilir frekans aralığı kulağın duyabildiği en düşük frekansta 40 titreşim/sn'de başlar ve 500 titreşim/sn civarına uzanır. Bu sesleri kaydetmek için özel elektronik bir cihaz kullanıldığı zaman kaydedilen seslerin en büyük kısmı işitme sınırının altındaki frekanslardadır. **Şekil 23-1**'de aşağıdaki gölgeli alanda gösterildiği gibi, 3-4 titreşim/sn'ye kadar iner ve en üst seviyesi 20 titreşim/sn kadardır. Bu nedenle, bazı kalp sesleri stetoskopla işitilmedikleri halde fonokardiyogramlarda elektronik olarak kaydedilebilirler.

İkinci kalp sesi normal olarak iki nedenle birinci kalp sesinden daha yüksek frekansa sahiptir: (1) gerginliği çok daha az olan A-V kapaklara kıyasla semilunar kapakların daha gergin oluşu ve (2) birinci kalp sesinin vibrasyon sistemini oluşturan çok daha gevşek ventriküllere kıyasla,



Şekil 23-1. Kalp seslerindeki ve kalp üfürümlerindeki farklı frekanslı titreşimlerin amplitüdleri ve işitme eşiği ile ilişkileri. Görüldüğü gibi, işitilebilen seslerin frekans aralığı 40-520 titreşim/sn arasındadır. *(Burterworth, Chassin and Mcgrath: Cardiac Auscultation. New York, 1960 Grun and Stratton'dan değiştirilerek alınmıştır).*



Şekil 23-2. Her kapak için sesin en iyi işitildiği göğüs bölgeleri.

ikinci ses için titreşen temel yapılar olan gergin arter duvarlarının esneklik katsayısının daha büyük oluşu. Klinisyen iki sesin özgül niteliklerini ayırt etmek için bu ses farklılıklarını kullanır.

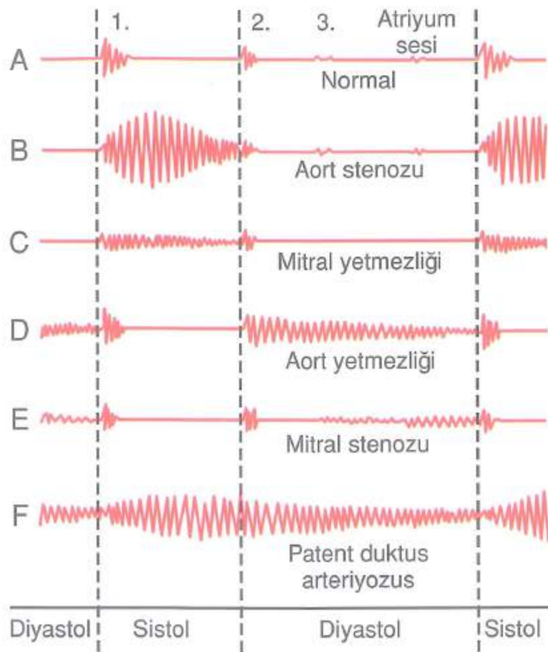
Üçüncü Kalp Sesi Diyastolün Üçte Bir Orta Bölümünün Başında Oluşur. Bazen *diyastolün üçte bir orta* bölümünün başında zayıf, gürültülü üçüncü bir kalp sesi işitilir. Bu sesin mantığa uygun fakat kanıtlanmamış açıklaması, atriyumlardan ventriküllere hızla akan kanın ventrikül duvarları arasında ileri-geri dalgalanmalarıyla oluştuğu şeklindedir. Bu oluşum, bir musluktan bir kağıt torbaya su doldurulurken torba içine hızla akan suyun torba çeperleri arasındaki ileri geri hareketinin çeperde titreşimlere neden olmasına benzer bir durumdur. Üçüncü kalp sesinin diyastolün orta üçte birine kadar oluşmamasının nedeni, diyastolün başında kanın geriye yansıması için gerekli en küçük elastik gerginliğe yol açacak kadar bile ventriküllerin yeterince dolmamış olmasıdır. Bu sesin frekansı genellikle o kadar düşüktür ki işitilemez, ancak çoğunlukla fonokardiyogramla kaydedilebilir. Üçüncü kalp sesinin çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde bulunması normal olabilir fakat yaşlı erişkinlerde duyulması genellikle sistolik kalp yetmezliğini işaret eder.

Atriyum Kontraksiyonunun Sesi (Dördüncü Kalp Sesi). Bazen fonokardiyogramda atriyuma ait bir kalp sesi kaydedilebilir. Ancak frekansı çok düşük olduğu için -genellikle 20 titreşim/sn veya daha az- stetoskopla hiç bir zaman işitilemez. Bu ses atriyumun kasılması sırasında oluşur ve olasılıkla üçüncü kalp sesine benzer şekilde kanın ventriküllere hızla akışının yol açtığı titreşimlerden kaynaklanır. Dördüncü kalp sesi, azalmış ventrikül duvar kompliyansı ve ventriküllerin doluşuna karşı artmış direnç nedeniyle ventriküllerin dolması için atriyum kontraksiyonundan yarar gören kişilerde yaygındır. Örneğin dördüncü kalp sesi sol ventrikül hipertrofisi olan yaşlı hastalarda sıklıkla işitilir.

Normal Kalp Seslerinin Göğüs Duvarındaki Oskültasyon Alanları. Genellikle bir stetoskop yardımı ile vücuttaki seslerin dinlenmesine *oskültasyon* denir. **Şekil 23-2** göğüs duvarında farklı kalp kapak seslerinin en iyi ayırt edilebildikleri alanları göstermektedir. Kapaklarla ilgili tüm sesler bu alanların hepsinden işitilebilir, ancak kardiyolog farklı kapaklardan kaynaklanan sesleri eleme işlemi ile ayırt eder. Yani, stetoskopu bir bölgeden diğerine hareket ettirerek, farklı alanlardaki seslerin yüksekliğine ve her bir kapağa ait ses bileşenlerinin giderek belirginleşmesine dikkat ederler.

Farklı kalp seslerinin dinlendiği alanlar doğrudan ilgili oldukları kapakların üzerinde değildir. Aort alanı sesin aortta yukarı doğru iletimi nedeniyle aort boyunca yukarıda, pulmoner bölge pulmoner arter boyunca yukarıdadır. Triküspit alanı, sağ ventrikülün üzerinde ve mitral bölgesi kalbin göğüs yüzeyine en yakın kısmı olan sol ventrikülün apeksi üzerindedir. Kalbin rotasyonu nedeniyle sol ventrikülün büyük bölümü daha arka planda uzanır.

Fonokardiyogram. Eğer göğüs duvarına düşük frekanslı sesi alabilen özel bir mikrofon yerleştirilirse, yüksek-hızlı kaydedici bir cihazla kalp sesleri büyütülebilir ve yazdırılabilir. Bu kayda *fonokardiyogram* denir. **Şekil 23-3**'te şematik olarak görüldüğü gibi, kalp sesleri dalgalar şeklinde ortaya çıkarlar. **Kayıt A,** birinci, ikinci ve üçüncü kalp seslerinin ve hatta çok zayıf atriyum sesine ait titreşimleri gösteren normal bir kalp sesleri kaydıdır. Üçüncü ve atriyum kalp seslerinin çok düşük şiddette oluşlarına özellikle dikkat ediniz. Üçüncü kalp sesi tüm insanların ancak üçte biri ile yarısında, atriyumun kalp sesi belki dörtte biri kadarında kaydedilebilir.



Şekil 23-3. Normal ve anormal kalplerden kaydedilmiş fonokardiyogramlar.

KAPAK LEZYONLARI

Romatizmal Kapak Lezyonları

Kapak lezyonlarının büyük çoğunluğu *romatizmal ateş* sonucu oluşur. Romatizmal ateş kalp kapaklarına zarar verme ya da haraplama olasılığı büyük olan otoimmün bir hastalıktır. Olay, genellikle streptokok toksinleriyle başlatılır.

Olaylar zinciri hemen daima özgül olarak A grubu hemolitik streptokokların neden olduğu bir streptokok enfeksiyonu ile başlar. Bu bakteriler başlangıçta bir boğaz ağrısı, kızıl ya da orta kulak infeksiyonuna neden olurlar. Bununla birlikte, streptokoklar aynı zamanda kişinin retiküloendotelyal sisteminde *antikor* oluşumuna yol açan pek çok farklı proteinleri de serbestlerler. Bu antikorlar hem streptokok proteinleriyle hem de vücudun diğer protein dokularıyla reaksiyona girerek sıklıkla şiddetli immünolojik hasara yol açarlar. Bu reaksiyonlar kanda antikorlar mevcut olduğu sürece -1 yıl veya daha uzun süre-devam eder.

Romatizmal ateş özellikle kalp kapakları gibi bazı hassas bölgelerde hasara neden olur. Kalp kapağındaki hasarın derecesi antikorların konsantrasyonları ve vücutta bulunuş süreleri ile doğru orantılıdır. Bu tip reaksiyonlarla ilgili bağışıklık prensipleri Bölüm 35'te tartışılmıştır ve Bölüm 32'de akut glomerülonefritin benzer immünolojik bir temele dayandığına dikkat çekilmiştir.

Romatizmal ateşli hastada, kalp kapaklarının inflamasyonlu kenarları boyunca geniş hemorajik, fibrinöz, şişkin lezyonlar gelişir. Mitral kapak, işlevi sırasında diğer kapaklara göre daha fazla travmaya uğradığından en sık ciddi hasara uğrayan kapaktır. Aort kapağı ikinci derecede sıklıkla hasarlanır. Olasılıkla etkinlikleri sırasında karşılaştıkları stresin sol kalp kapaklarına göre daha hafif olması nedeniyle, sağ kalp kapakları, triküspit ve pulmoner kapaklarda, romatizmal ateş genellikle çok daha hafif hasara neden olur.

Kapaklarda Nedbe Oluşumu. Akut romatizmal ateş lezyonları sıklıkla komşu kapak yaprakçıklarında eşzamanlı olarak oluşur ve yaprakçık kenarları birbirine yapışmaya başlar. Haftalar, aylar ya da yıllar sonra lezyonlar kapak yaprakçıklarının komşu kesimlerini kalıcı olarak birbirine kaynaştıran nedbe dokusuna dönüşür. Ayrıca, kapak yaprakçıklarının normal incelikte ve serbestçe hareket eden serbest kenarları da sıklıkla katı nedbe dokularına dönüşür.

Yaprakçıkların birbirine sıkıca kaynaşarak yeterli kan akımını gerçekleştiremediği kapağa *stenozlu* kapak adı verilir. Diğer taraftan, kapak kenarları nedbe dokusuyla öylesine haraplanabilir ki ventriküllerin kasılması sırasında kapanamazlar; kapağın kapalı olması gerektiği zaman kanın *regürjitasyonu* (geriye akımı) olur. Genellikle en azından bir derecede regürjitasyon olmadan stenoz görülmez; ya da tersi, stenoz olmadan regürjitasyon olmaz.

Kapak Lezyonlarının Diğer Nedenleri. Bir kapağın stenozu, ya da bir veya daha fazla kapak yaprakçığının eksikliği sıklıkla *doğumsal bir bozukluk* olarak oluşur. Yaprakçıkların tam yokluğu nadirdir; bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi *doğumsal stenoz* daha yaygındır.

Kapak Lezyonlarının Neden Olduğu Kalp Üfürümleri

Şekil 23-3'teki fonokardiyogramda görüldüğü gibi, kapak anormalliklerinde "kalp üfürümleri" olarak bilinen birçok anormal kalp sesleri oluşur.

Aort Darlığının Sistol Sırasındaki Üfürümü. Aort darlığı olan kişide, kan sol ventrikülden aort kapağının sadece küçük bir fibröz açıklığından fırlatılır. Fırlatmaya karşı koyan direnç nedeniyle, aorttaki basıncın normal olmasına karşın sol ventrikül basıncı bazen 300 mm Hg'ya kadar yükselir. Böylece *sistol sırasında* kapağın küçük açıklığından kanın çok yüksek bir hızda fırlatılması ile hortum etkisi yaratılır. Bu olay, aort kökünde kanın *şiddetle girdaplanmasına* neden olur. Girdaplı kanın aort duvarlarına çarpması şiddetli titreşimlere yol açar ve sistol sırasında süperiyor torasik aorta ve hatta boyundaki büyük arterler boyunca yayılan kuvvetli bir üfürüm (bkz. **Şekil 23-3, kayıt B**) oluşur. Bu ses çok şiddetlidir ve ciddi darlıkta bazen o kadar yüksektir ki, hastadan 1-2 metre kadar uzakta iken bile duyulabilir. Ayrıca, ses titreşimleri sıklıkla göğsün üst ve boynun aşağı bölgelerinde elle hissedilebilir. Buna *"tril"* denir.

Aort Yetmezliğinin Diyastol Sırasındaki Üfürümü. Aort yetmezliğinde sistol sırasında anormal ses işitilmez. Ancak *diyastol boyunca* kanın yüksek basınçlı aorttan geriye sol ventriküle akması tiz, hışırtıya benzer nitelikli, nispeten yüksek perdede, en yüksek olarak sol ventrikül üzerinde duyulan kuvvetli "ıslık" tarzı bir üfürüme neden olur (bkz. **Şekil 23-3, kayıt D**). Bu üfürüm diyastolde düşük basınçlı sol ventrikül içindeki mevcut kana doğru geriye fırlatılan kanın *girdaplanmasından* kaynaklanır.

Mitral Yetmezliğinin Sistol Sırasındaki Üfürümü. Mitral yetmezliği olan kişide, *sistol sırasında* kan mitral kapak yoluyla geriye sol atriyuma akar. Bu da yüksek frekanslı, patlayıcı, "ıslık" niteliğinde aort yetmezliğindekine benzeyen, fakat diyastolde değil de sistolde oluşan bir üfürüme neden olur (bkz. **Şekil 23-3, kayıt C**). Bu ses en kuvvetli olarak sol atriyuma yayılır. Ancak sol atriyum göğüs içinde derinlerde yer aldığından bu sesi doğrudan sol atriyum üzerinde işitmek güçtür. Sonuç olarak, mitral yetmezliğinin sesi göğüs duvarında başlıca sol ventrikülden apekse iletilir.

Mitral Darlığının Diyastol Sırasındaki Üfürümü. Mitral darlığı olan kişide, kan daralmış mitral kapak yoluyla sol atriyumdan sol ventriküle güçlükle geçer. Çünkü, sol atriyumdaki basınç kısa dönemler dışında nadiren 30 mm Hg'nın, üzerine yükseldiğinden kanı sol atriyumdan sol ventriküle gönderecek büyük bir basınç farkı oluşmaz. Bu nedenle, mitral darlığındaki anormal sesler (bkz. **Şekil 23-3, kayıt E**) genellikle zayıf ve çok düşük frekanslıdır, öyle ki sesin spektrumu çoğu insanın işitebildiği düşük frekans sınırının altındadır.

Diyastolün başlangıcında, mitral kapağı stenozlu olan sol ventrikülün içindeki kan çok az miktarda olduğu için ve ventrikül duvarları çok gevşek olduğu için, kan ventrikül duvarları arasında ileri-geri hareket etmez. Bu nedenle, ağır mitral darlığında bile diyastolün ilk üçte birinde üfürüm işitilemez. Ancak ilk üçte birinden sonra ventrikül kanın ileri-geri yansıması için yeterli düzeyde gerilir ve genellikle alçak, gürültülü bir üfürüm başlar.

Kapak Üfürümlerinin Fonokardiyogramları. Şekil 23-3'teki B, C, D, ve E fonokardiyogramları sırası ile aort darlığı, mitral yetmezliği, aort yetmezliği ve mitral darlığı olan hastalara ait en ideal kayıtları göstermektedir. Bu fonokardiyogramlardan anlaşıldığı gibi, aortun daraltıcı lezyonu en şiddetli üfürüme, mitralin daraltıcı lezyonu en zayıf üfürüme neden olmaktadır. Fonokardiyogramlar sistol ve diyastolün farklı kesimlerinde üfürüm şiddetinin nasıl değiştiğini ve her üfürümün göreceli zamanlamasını da göstermektedir. Aort darlığı ve mitral yetmezliği üfürümlerinin sadece sistol sırasında oluştuğuna, aort yetmezliği ve mitral darlık üfürümlerinin sadece diyastolde oluştuğuna özellikle dikkat ediniz. Eğer okuyucu bu zamanlamayı anlamıyorsa anlayıncaya kadar incelemesi gerekir.

KALP KAPAĞI HASTALIĞINDA ANORMAL DOLAŞIM DİNAMİĞİ

AORT STENOZUNDA VE AORT YETMEZLİĞİNDE DOLAŞIM DİNAMİĞİ

Aort stenozunda sol ventrikül yeterince boşalamaz, oysa *aort yetmezliğinde* ventrikül boşaldıktan sonra kan tekrar ventriküle döner. Bu nedenle, her iki durumda da ***kalbin atım hacminin net miktarı*** azalmıştır.

Dolaşım bozukluğunun şiddetini azaltan birçok önemli dengelenme mekanizması işlev görür. Bu kompansasyonlardan bazıları aşağıdaki şekildedir.

Sol Ventrikül Hipertrofisi. Aort stenozu ve aort yetmezliğinin her ikisinde de ventrikül yükünün artması nedeniyle sol ventrikül kası hipertrofiye olur.

Yetmezlikte aynı zamanda geri dönen tüm kanı almak üzere ventrikül boşluğu genişler. Bazen sol ventrikül kas kütlesi dört beş kat artarak kalbin sol tarafını aşırı derecede büyütür.

Aort kapağı ciddi şekilde *daraldığı* zaman, hipertrofi olmuş kas sistolik aktivitenin en yüksek olduğu dönemde sol ventrikül basıncını 400 mm Hg'ya kadar çıkarabilir.

Şiddetli aort yetmezliği olan kişide, hipertrofi olmuş kas bazen sol ventrikülün 250 ml gibi yüksek bir atım hacmini pompalamasını sağlar. Ancak diyastol sırasında bunun dörtte üçü ventriküle geri döner ve sadece dörtte biri aort yoluyla vücuda akar.

Kan Hacminde Artış. Sol ventrikülün azalmış net pompalama işlevini kompanse eden diğer bir etki artmış kan hacmidir. Bu artan hacim (1) başlangıçta arter basıncındaki hafif düşme ile birlikte, (2) basınç azalmasıyla uyarılan periferdeki dolaşım reflekslerinden kaynaklanır. Bu mekanizmalar birlikte böbreğin idrar debisini azaltır. Bu da kan hacminin artmasına ve ortalama arter basıncının normale dönmesine neden olur. Hafif derecede doku hipoksisi nedeniyle eritrosit kütlesi de artar.

Kan hacmindeki artış kalbe venöz dönüşü artırır. Bu da sol ventrikülün, anormal pompalama dinamiğini alt etmek için gerekli olan ek güçle kanı pompalamasını sağlar.

Aort Kapağının Lezyonları Yetersiz Koroner Kan Akımı ile Birlikte Olabilir. Aort kapağında darlık olan kişide daralmış kapaktan kanın geçmesini zorlayıcı yüksek ventrikül içi basıncını oluşturmak için ventrikül kasında yüksek bir gerim gelişir. Bu durum ventrikül iş yükünü ve oksijen tüketimini, dolayısıyla bu oksijeni temin eden koroner kan akımının artışını gerekli kılar. Bununla birlikte, yüksek ventrikül duvarı gerimi özellikle subendokard damarlarında sistol esnasında koroner kan akımında belirgin azalmaya neden olur. Aort kapağı darlığında ventrikül içindeki diyastol basıncı da artar, ve bu artmış basınç kalp kasının iç tabakasında basıya ve koroner kan akımında azalmaya neden olur. Böylece, ciddi aort kapağı darlığı sıklıkla kalp kasında iskemiye yol açar.

Aort yetmezliğinde diyastol sırasında ventrikül içindeki basınç artarak, kalp kasının iç tabakasında basıya ve koroner kan akımında azalmaya neden olur. Aort yetmezliğinde aortik diyastolik basıncın düşmesi de koroner kan akımında azalmaya ve kalp kası iskemisine neden olur.

Sonuçta Sol Ventrikül Yetmezliğinin ve Pulmoner Ödemin Gelişmesi. Aort stenozu veya aort yetmezliğinin erken evrelerinde, sol ventrikülün artan yüke karşı intrensek adaptasyon yeteneği, dinlenim durumundaki kişide dolaşım işlevindeki belirgin anormallikleri önler. Bu nedenle, kişide oldukça ileri derecede aort stenozu veya aort yetmezliği, sıklıkla kişi ağır bir kalp hastası olduğunu bilmeden önce oluşur (aort stenozunda sol ventrikülün sistoldeki basıncı 200 mm Hg kadar yüksek olabilir veya aort yetmezliğinde sol ventrikül atım hacmi normalin iki katı kadar olabilir).

Aort kapağı lezyonlarında kritik bir evreden sonra, sol ventrikül iş yükünü nihayet karşılayamaz hale gelir. Sonuç olarak, sol ventrikül genişler ve kalp debisi düşmeye başlar. Kan zayıflamış sol ventrikülün gerisinde sol atriyum ve akciğerlerde eşzamanlı olarak göllenmeye başlar. Sol atriyum basıncı giderek yükselir ve ortalama sol atriyum basıncı 25-40 mm Hg üzerine çıktığı zaman Bölüm 39'da detaylı olarak tartışılacağı şekilde akciğerlerde ciddi ödem görülür.

MİTRAL STENOZUNUN VE MİTRAL YETMEZLİĞİNİN DİNAMİĞİ

Mitral stenozlu kişilerde, sol atriyumdan sol ventriküle kan akımı engellenmiştir, ve mitral yetmezliği olan kişilerde diyastolde sol ventriküle dolan kanın çoğu, sistol sırasında aorta pompalanacağı yerde sol atriyuma geri kaçar. Bu nedenle, her iki koşulda kanın sol atriyumdan sol ventriküle net hareketini azaltır.

Mitral Kapak Hastalığında Pulmoner Ödem. Kanın sol atriyumda birikmesi, sol atriyum basıncında ilerleyici artışa neden olur ve bu da ağır akciğer ödemi gelişimi ile sonuçlanır. Genellikle, ortalama sol atriyum basıncı 25 mm Hg üzerine yükselinceye kadar ve bazen de 40 mm Hg'ya kadar ölümcül ödem oluşmaz. Çünkü akciğerlerin lenfatik damarları birçok kat genişleyerek sıvıyı akciğer dokusundan uzaklaştırabilirler.

Sol Atriyumun Genişlemesi ve Atriyum Fibrilasyonu. Mitral kapak hastalığındaki yüksek sol atriyum basıncı sol atriyumun da gittikçe genişlemesine neden olur. Bu da uyarıcı elektriksel kalp uyarısının atriyum duvarında kat etmesi gereken mesafeyi artırır. Bu yol sonuçta o kadar uzayabilir ki Bölüm 13'te tartışıldığı gibi, uyarıcı sinyalin *döngüsel hareketinin* gelişimi için yatkınlık yaratır. Bu nedenle, mitral kapak hastalığının geç evrelerinde, özellikle mitral stenozunda çoğunlukla atriyum fibrilasyonu olur. Gelişen bu durum kalbin pompalama etkinliğini daha da azaltır ve kalp yetmezliğini daha da ağırlaştırır.

Mitral Kapak Hastalığının Erken Evrelerinde Kompansasyon. Aort kapağı hastalığında ve doğumsal kalp hastalıklarının birçok tipinde olduğu gibi mitral kapak hastalığında da esas olarak böbreklerden tuz ve su atılmasındaki azalmaya bağlı olarak kan hacmi artar. Bu artan kan hacmi, kalbe venöz dönüşü artırarak kalbin güçsüzlüğünün etkisini yenmeye yardım eder. Bu nedenle kompansasyon sonrasında, sol atriyum basıncının yükselmesine rağmen, mitral kapak hastalığının son dönemlerine kadar kalp debisinde çok az düzeyde düşme olur.

Sol atriyum basıncı yükseldikçe kan akciğerlerde göllenmeye başlar. Göllenme sonuçta pulmoner artere kadar ulaşır. Ayrıca, akciğerlerde gelişen ödem pulmoner arteriyollerinde daralmaya neden olur. Bu iki etki birlikte sistolik pulmoner arter basıncını ve sağ ventrikül basıncını bazen normalin iki katı kadar bir değer olan 60 mm Hg'ya kadar yükseltir. Bu yüksek basınç da sağ kalp hipertrofisine yol açar. Hipertrofi olan ventrikül kalbin artmış iş yükünü kısmen kompanse eder.

KAPAK LEZYONU OLAN HASTALARDA EGZERSİZ SIRASINDAKİ DOLAŞIM DİNAMİĞİ

Egzersiz sırasında büyük miktarda venöz kan perifer dolaşımından kalbe döner. Bu nedenle, kalp kapak hastalıklarının farklı tiplerinde oluşan tüm dinamik anormallikleri ileri derecede şiddetlenir. İstirahat halinde semptom vermeyen orta derecede kapak hastalığı olan kişilerde bile ağır egzersiz sırasında sıklıkla ciddi semptomlar gelişir. Örneğin, aort kapağı lezyonu olan hastalarda egzersiz akut sol ventrikül yetersizliğine ve onu

izleyen *akut akciğer ödemine* yol açabilir. Yine, mitral kapak hastalıklarında, egzersiz akciğerlerde kanın aşırı derecede göllenmesine neden olabilir ve 10 dakika gibi kısa bir süre içinde ağır hatta ölümcül akciğer ödemi gelişebilir.

Hafif ile orta derecede kapak hastalığı olan olgularda bile, kapak işlev bozukluğunun şiddeti ile orantılı olarak hastanın *kalp yedeği* azalır; yani, egzersiz sırasında kalp debisi gerektiği kadar artmaz. Bu nedenle, kas kan akımındaki artışın çok yetersiz oluşuna bağlı olarak vücut kasları hızla yorulurlar.

DOĞUMSAL KALP BOZUKLUKLARINDA ANORMAL DOLAŞIM DİNAMİĞİ

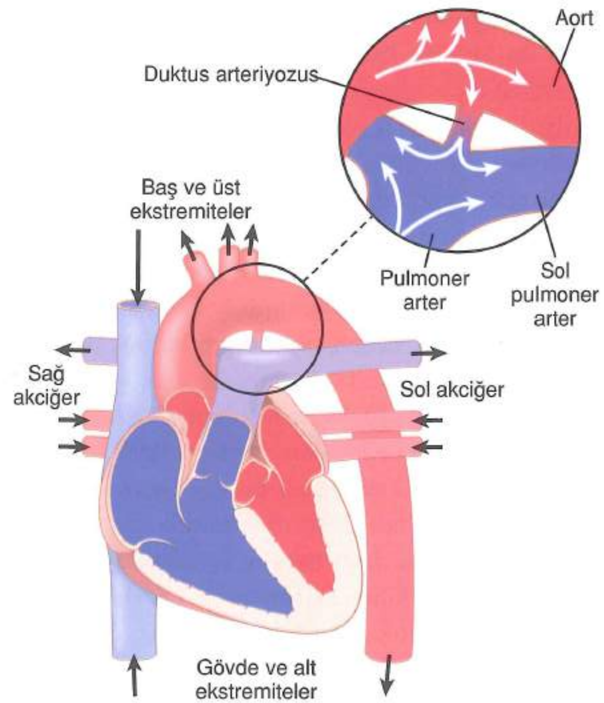
Nadir olarak, kalp ve ilişkili kan damarları fetal yaşam sırasında anormal gelişme gösterebilir. Bu bozukluğa *doğumsal anomali* denir. Kalp ve ilişkili kan damarlarının doğumsal anomalilerinin başlıca üç tipi vardır: (1) Kan akımı kanallarının kalpteki bazı noktalarda ya da hemen yakınındaki büyük damarlarda stenozu; (2) kanın sol kalpten veya aorttan geriye sağ kalbe veya pulmoner artere geçişine yol açan bir anomali. Böylece sistemik dolaşıma kan akımı yetersiz olur ve buna *soldan sağa şant* denir; ve (3) kanın sağ kalpten doğrudan sol kalbe geçişine neden olan bir anomali. Bu durumda akciğerlerden kan akımı zayıflar ve buna da *sağdan sola şant* denir.

Farklı daraltıcı lezyonların etkilerini anlamak kolaydır. Örneğin, *doğumsal aort kapağı stenozu,* diğer kapak lezyonlarıyla oluşan aort kapağı darlıkları ile aynı dinamik etkilere sahiptir. Kardiyak hipertrofiye, kalp kasında iskemiye, kalp debisi azalmasına ve şiddetli akciğer ödemi gelişiminde eğilime yol açar.

Doğumsal darlığın diğer bir tipi *aort koarktasyonu*'dur. Bu anomali çoğunlukla diyaframın düzeyine yakın bir noktada oluşur. Darlık, vücudun üst bölümlerindeki (daralma düzeyinin üzerinde) arter basıncının alt gövdedeki basınca göre çok daha yüksek olmasına neden olur. Çünkü, alt gövdeye darlıktan geçerek olan kan akımına karşı büyük direnç vardır. Kanın bir bölümü, Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, küçük kollateral arterlerden akarak darlığın etrafından dolanmak zorundadır.

PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS BİR SOLDAN SAĞA ŞANTTIR

Fetal yaşam sırasında akciğerler kollabe durumdadır ve alveolleri kollabe eden akciğerlerin elastik basısı kan damarlarının da kollabe halde kalmasını sağlar. Bu nedenle, akciğerlerde kan akımına karşı direnç o kadar büyüktür ki, fetüste pulmoner arter basıncı yüksektir. Ayrıca, aorttan plasentanın büyük damarlarına doğru olan kan akımına karşı direnç düşük olduğundan, fetüsün aortundaki basınç normalden—gerçekte pulmoner arterdekinden-daha düşüktür. Bu durum hemen bütün



Şekil 23-4. Patent duktus arteriyozus. Dolaşımının farklı noktalarında mavi renkli venöz kanın oksijenlenmiş kana değişimini göstermektedir. Sağdaki şekil kanın aorttan pulmoner artere ve daha sonra da akciğerlere ikinci bir kez geri akışını göstermektedir.

pulmoner arter kanının akciğerlere değil, fetuste pulmoner arteri aort ile birleştiren özel bir arter olan *duktus arteriyozus* yoluyla akmasına neden olur (**Şekil 23-4**). Bu mekanizma, kanın akciğerlere gitmeden fetüsün sistemik arterlerinde hızlı dolaşımını sağlar. Bu şekilde kanın akciğerlerden geçmemesi fetüs için tehlike yaratmaz. Çünkü fetüste kan plasenta tarafından oksijenlenir.

Doğumdan Sonra Duktus Arteriyozusun Kapanması. Bebek doğar doğmaz solumaya başlayınca akciğerler hava ile şişer; yalnızca alveoller hava ile dolmakla kalmaz, pulmoner damar yatağı boyunca kan akımına karşı direnç de aşırı şekilde azalır ve pulmoner arter basıncı düşer. Aynı zamanda, plasenta yoluyla kan akımının aniden kesilmesi nedeniyle aort basıncı yükselir. Böylece, aort basıncı yükselirken pulmoner arter basıncı düşer. Sonuç olarak, duktus arteriyozus aracılığıyla ileri doğru kan akımı doğumda aniden kesilir, kan duktus boyunca aorttan geriye pulmoner artere doğru akmaya başlar. Kandaki bu yeni geriye akma durumu bebeklerin çoğunda birkaç saatle birkaç gün içinde duktus arteriyozusun kapanmasına neden olur ve duktus arteriyozus yoluyla kan akımı devam etmez. Duktusun kapanmasında aort kanının oksijen konsantrasyonunun fetal yaşam sırasında duktustan geçen pulmoner arter kanına göre iki kat daha fazla oluşunun rol oynadığına

inanılmaktadır. Oksijen olasılıkla duktus duvarındaki kasın kasılmasına neden olur. Bu konu Bölüm 84'te tekrar tartışılacaktır.

Ne yazık ki, yaklaşık her 5500 bebekten l'inde duktus kapanmaz. *Patent duktus arteriyozus* denilen bu durum **Şekil 23-4**'te gösterilmiştir.

Kalıcı Patent Duktusta Dolaşım Dinamiği

Yeni doğanın yaşamının ilk aylarında patent duktus genellikle ciddi anormal bir işleve neden olmaz. Fakat çocuk büyüdükçe, aorttaki yüksek basınç ve pulmoner arterdeki düşük basınç arasındaki fark giderek artar ve aorttan pulmoner artere doğru geriye kan akımı da artar. Ayrıca, yüksek aort basıncı genellikle kısmen açık olan duktusun çapının zamanla artmasına neden olur ve durumu daha da kötüleştirir.

Akciğerlerde Tekrarlayan Dolaşım. Patent duktuslu daha büyük çocuklarda aort kanının yarısı ile üçte ikisi duktus yoluyla geriye doğru pulmoner artere akar. Daha sonra akciğerlerden geçerek sol ventriküle ve aorta gelir. Sistemik dolaşımdan her bir geçişte kan, akciğerlerden ve kalbin sol tarafından iki veya daha fazla kez geçer. Böyle kişilerde *siyanoz, kalp yetmezliğinin veya pulmoner konjesyonun geliştiği yaşamın sonraki dönemlerine kadar görülmez.* Gerçekten de, yaşamın erken döneminde kanın akciğerlerden geçişi tekrarlandığından arter kanı normalden daha iyi oksijenlenir.

Azalmış Kalp ve Solunum Yedeği. Patent duktus arteriyozusun hastalar üzerindeki başlıca etkileri kalp ve solunum yedeklerinde azalmadır. Sol ventrikül normal kalp debisinin iki katını ya da daha fazlasını pompalamaktadır ve kalp hipertrofisinden sonra pompalayabildiği en yüksek miktar normalin dört ila yedi katı kadardır. Bu nedenle, egzersiz sırasında vücudun geri kalan kısmındaki net kan akımı asla şiddetli aktivitenin gerektirdiği düzeye çıkamaz. Orta derecede egzersizle bile kişi halsiz kalır ve hatta geçici kalp yetmezliği sonucu bayılabilir.

Akciğerlerde aşırı kan akımı sonucunda pulmoner damarlarda oluşan yüksek basınçlar çoğunlukla pulmoner konjesyona ve pulmoner ödeme yol açar. Kalp üzerindeki aşırı yükün sonucu olarak ve özellikle yaşla birlikte pulmoner konjesyonun giderek artması nedeniyle düzeltilmemiş patent duktuslu hastaların çoğu 20-40 yaşları arasında kalp hastalığından ölürler.

Kalp Sesleri: Makinamsı Üfürüm

Patent duktus arteriyozuslu yeni doğan bir bebekte, bazen anormal kalp sesleri duyulmaz. Çünkü, duktus yoluyla ters kan akımının miktarı bir kalp üfürümü oluşturmak için yetersiz olabilir. Ancak bebek büyüyüp 1-3 yaşlarına ulaştığında göğüste pulmoner odakta, **Şekil 23-3** kayıt F'de görüldüğü şekilde çok şiddetli, gürültülü bir üfürüm duyulmaya başlar. Bu ses sistol sırasında aort basıncı yükseldiği zaman daha da şiddetlidir, diyastolde aort basıncı düştüğünde şiddeti çok azalır. Öyle ki her kalp atımı ile şiddetlenip zayıflayan bu üfürüme *makinamsı üfürüm* denir.

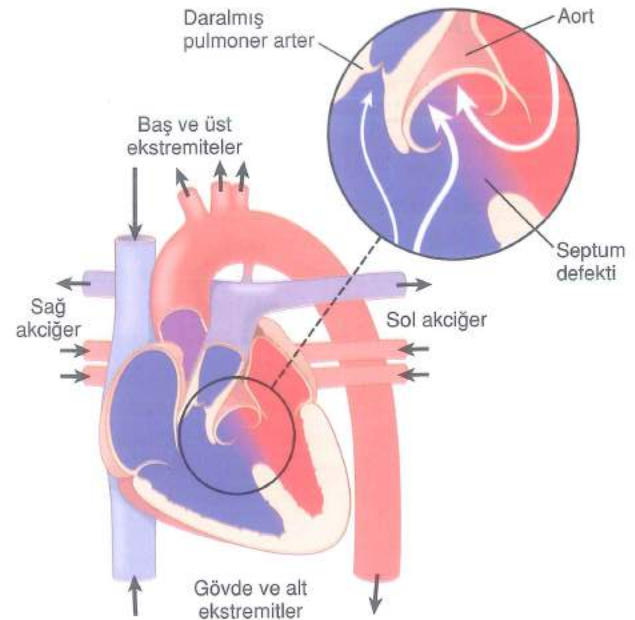
Cerrahi Tedavi

Patent duktus arteriyozusun cerrahi tedavisi basittir; bütün işlem patent duktusun bağlanması ya da ayırarak iki ucunun dikilmesi şeklindedir. Gerçekten de, bu işlem şimdiye kadar yapılan ilk başarılı kalp ameliyatlarından biridir.

FALLOT TETRALOJİSİ-SAĞDAN SOLA ŞANT

Fallot tetralojisi **Şekil 23-5**'te görülmektedir. "Mavi bebek"in en sık rastlanan nedenidir. Kanın çoğu akciğerlerden geçmez, bu nedenle aort kanı başlıca oksijenlenmemiş venöz kandır. Bu durumda eşzamanlı olarak dört anormallik görülür:

1. Aort sol ventrikül yerine sağ ventrikülden çıkar veya **Şekil 23-5**'te gösterildiği gibi septumdaki bir delik üzerinde, her iki ventrikülden kan alacak şekilde yerleşiktir.
2. Pulmoner arterin daralmış olması nedeniyle, normal kan miktarından çok daha azı sağ ventrikülden akciğerlere geçer; bunun yerine kanın çoğu akciğerlere uğramadan aorta geçer.



Şekil 23-5. Fallot tetralojisi. Mavi renkli olarak gösterilmiş venöz kanın büyük bir bölümünün akciğerlerden geçmeden sağ ventrikülden aorta geçtiğini göstermektedir

3. Kan sol ventrikülden ya ventriküldeki bir septum defekti yoluyla sağ ventriküle ve oradan da aorta geçer, ya da doğrudan bu deliğin üzerine oturmuş olan aortun içine geçer.
4. Sağ kalp büyük miktarda kanı aorttaki yüksek basınca karşı pompalamak zorunda kaldığından kas yapısı büyük oranda gelişerek sağ ventrikülün büyümesine neden olur.

Anormal Dolaşım Dinamiği. Fallot tetralojisinin yol açtığı en büyük fizyolojik güçlüğün, kanın oksijenlenmeden şant yaparak akciğeri atlaması olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Kalbe dönen venöz kanın yüzde 75 kadarı oksijenlenmeden sağ ventrikülden doğrudan aorta geçer.

Fallot tetralojisi tanısı genellikle şu bulgulara dayanır: (1) bebeğin *siyanotik* (mavi) oluşu, (2) bir kateter aracılığı ile kaydedilen sistoldeki sağ ventrikül basıncının yüksek oluşu, (3) kalbin radyolojik görüntüsünde genişlemiş sağ ventrikülü gösteren özgün değişiklikler ve (4) ventriküller arasındaki septum deliğinin içinden geçerek üzerindeki aortun içine olan anormal kan akımını, buna karşın daralmış pulmoner arterden geçen azalmış kan akımını gösteren anjiyogramlar (x-ışını görüntüleri).

Cerrahi Tedavi. Fallot tetrolojisi çoğunlukla cerrahi olarak başarıyla tedavi edilmektedir. Uygulanan işlem pulmoner darlığın açılması, septal defektin kapatılması ve aorta olan kan akım yolunun düzeltilmesidir. Sadece 3-4 yıllık ortalama yaşam süresi başarılı bir cerrahi girişimle 50 yıl ya da daha uzun sürelere çıkar.

DOĞUMSAL ANOMALİLERİN NEDENİ

Doğumsal kalp hastalığı her 1000 canlı doğumun yaklaşık sekizinde oluşan nadir olmayan bir durumdur. Doğumsal kalp bozukluğunun en yaygın nedenlerinden biri, gebeliğin ilk trimesterinde, fetüs kalbi oluşurken annede bir virüs enfeksiyonu olmasıdır. Bu dönemde annenin kızamıkçık geçirmesi bozukluğa eğilim yaratır.

Kalbin bazı doğumsal bozuklukları kalıtsaldır. Çünkü aynı bozukluk tek yumurta ikizlerinde ve birbirlerini izleyen kuşaklarda görülür. Cerrahi olarak tedavi edilmiş doğumsal kalp hastalarının çocuklarında doğumsal kalp hastalığı bulunma olasılığı diğer çocuklardan 10 kat daha fazladır. Doğumsal kalp bozukluklarına çoğunlukla vücuttaki diğer doğumsal bozukluklar da eşlik eder.

KALP CERRAHİSİ SIRASINDA VÜCUT DIŞI DOLAŞIMIN KULLANILMASI

Kalp çalışmakta iken kalp içi kusurlarını tamir etmek hemen hemen olanaksızdır. Bu nedenle, operasyon sırasında kalp ve akciğerlerin yerini almak üzere çeşitli tipte yapay *kalp-akciğer makineleri* geliştirilmiştir. Böyle bir sisteme *vücut dışı (ekstrakorporal) dolaşım* adı verilir. Sistem başlıca bir pompa ve bir oksijenleme düzeneğinden oluşur. Kanda hemolize neden olmayan herhangi bir pompa tipi uygun olabilir.

Kanın oksijenlenmesi için uygulanan prensipler arasında (1) kandan oksijen kabarcıkları geçirmek ve sonra kanı hastaya geri vermeden önce bu kabarcıkları uzaklaştırmak, (2) kanı oksijen içindeki geniş plastik bir yüzey üzerinde aşağıya doğru damla damla geçirmek, (3) kanı dönen disklerin yüzeyinden geçirmek ve (4) kanı oksijen ve karbondiokside geçirgen olan ince zarlar arasından veya ince tüplerden geçirmek yer alır.

Farklı sistemlerin güçlükleri vardır. Bunlar arasında, kanın hemolizi, kanda küçük pıhtıların oluşması, küçük oksijen kabarcıkları veya köpük oluşmasını önleyici ajanın küçük embolilerinin hastanın arterlerinden geçmesi olasılığı, büyük miktarda kanın bütün sistemden geçmesinin gerekli oluşu, uygun miktarda oksijenlenmenin sağlanamaması, kanın pıhtılaşmasını önlemek için sistemde heparin kullanılmasının gerekliliği, heparinin ise cerrahi girişim sırasında yeterli hemostazı engellemesi sayılabilir. Ancak, bütün bu güçlüklere rağmen, uzmanların ellerinde, hastalar birçok saat yapay kalp-akciğer makinalarına bağlı kalabilmekte, kalp içinde girişimler yapılmaktadır.

KALP KAPAĞI HASTALIKLARINDA VE DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDA KALP HİPERTROFİSİ

Kalp kasının hipertrofisi, artmış iş yüküne karşı kalbin uyum sağladığı en önemli mekanizmalardan biridir. Bu artmış yükler kalp kasının artan basınca karşı veya pompalanması gereken artmış kalp debisine karşı oluşur. Bazı hekimler kalp kasının kasılma gücündeki artışın hipertrofiye yol açtığına inanırken diğerleri ise kasta metabolizma hızı artışının birincil uyarı olduğunu kabul etmektedirler. Bu görüşlerden hangisinin doğru olduğuna bakmaksızın, kalbin her bölmesindeki hipertrofinin yaklaşık ne kadar olduğu, ventrikülün debisi ile ventrikülün iş yaparak yenmesi gereken basınç çarpılarak hesaplanabilir. Böylece hipertrofi kalp kapağı ve doğumsal hastalık tiplerinin çoğunda oluşur ve bazen kalp ağırlığının normal değeri olan 300 gram yerine 800 grama kadar çıkmasına neden olur.

Kalp Hipertrofisinin Geç Evrelerinin Zararlı Etkileri. Kalp hipertrofisinin en yaygın nedeninin hipertansiyon olmasına rağmen, kapak hastalıkları ve doğumsal hastalıkları da içeren bütün kalp hastalıkları kalbin genişlemesini uyarabilir.

"Fizyolojik" kalp hipertrofisi genellikle artmış iş yüküne kalbin bir kompansasyon cevabı olarak değerlendirilir ve çoğu zaman kalbin pompa etkinliğini bozan anormalliklere karşı kalbin debisinin sürdürülmesinde yararlıdır. Bununla birlikte, aşırı derecede hipertrofi kalp yetmezliğine yol açabilir. Bunun nedenlerinden biri, koroner damarlanmanın kalp kütlesindeki artış oranında artmamasıdır. İkinci neden, sıklıkla koroner kan akımının zayıfladığı yerlerde özellikle subendokarddaki kasta dejenere olan kas liflerinin fibroz dokuya dönüşmesiyle fibrozis gelişimidir. Kas kütlesindeki artışın koroner kan akımına kıyasla orantısız olması nedeniyle, kalp kasında hipertrofi oldukça göreceli iskemi gelişebilir, ve koroner kan akımı yetmezliği ortaya çıkar. Bu nedenle, kapak hastalıklarına ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı gelişmiş kalp hipertrofilerine sıklıkla anjinal ağrı eşlik eder. Kalp büyümesi aritmi gelişimi için de yüksek risk taşır, aritmiler ise kalp işlevinin daha da bozulmasına ve fibrilasyona bağlı ölüme yol açabilir.

Kaynaklar

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.

Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 52:319, 2008.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res 112(4):707, 2013.

Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS: Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. Circ Res 113:186, 2013.

Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F: Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. Circulation 128:854, 2013.

Lindman BR, Bonow RO, Otto CM: Current management of calcific aortic stenosis. Circ Res 113:223, 2013.

Manning WJ: Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. JAMA 310:1490, 2013.

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X: Rheumatic heart disease. Lancet 379:953, 2012.

Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 381: 242, 2013.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. Circulation 117:1228, 2008.

Schneider DJ: The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. Semin Perinatol 36:146, 2012.

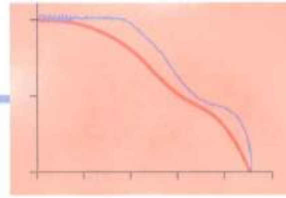
Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions. Circulation 117: 1090, 2008.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease. Circulation 117:1340, 2008.

Towler DA: Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. Circ Res 113:198, 2013.

Yuan S, Zaidi S, Brueckner M: Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. Curr Opin Genet Dev 23:352, 2013.

Zaid RR, Barker CM, Little SH, Nagueh SF: Pre- and post-operative diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: diagnosis and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 62:1922, 2013.



Dolaşım Şoku ve Tedavisi

Dolaşım şoku, vücudun her tarafına olan kan akımında genel bir yetersizlik demektir. Bu yetersizlik, vücut dokularında hasarlanmalara neden olabilecek boyuttadır; çünkü özellikle doku hücrelerine oksijen ve diğer besin maddelerinin taşınması çok azalır. Kardiyovasküler sistemin kendisi bile-kalp kası, kan damarlarının duvarları, vazomotor sistem ve diğer dolaşım sistemi bölümleri—bozulmaya başlar, böylece şok, bir kere başlayınca, ilerleyici olarak kötüleşme eğilimi gösterir.

ŞOKUN FİZYOLOJİK NEDENLERİ

AZALMIŞ KALP DEBİSİNE BAĞLI DOLAŞIM ŞOKU

Şok genellikle kalp debisinin yetersizliğinden kaynaklanır. Bu nedenle, kalp debisini normalin oldukça altına düşüren herhangi bir durum dolaşım şokuna yol açabilir. İki tip faktör kalp debisini ciddi ölçüde azaltabilir:

1. *Kalbin kan pompalama yeteneğini azaltan kalp anormallikleri.* Bunlar arasında özellikle miyokard enfarktüsü ve ayrıca kalbin toksik durumları, ciddi kalp kapağı işlev bozukluğu, kalp aritmileri ve diğer durumlar yer alır. Kalbin pompalama gücünde azalmadan dolayı ortaya çıkan dolaşım şokuna *kardiyojenik şok* denilir. Bu durum, kardiyojenik şok geçiren insanların yüzde 70 kadar büyük çoğunluğunun yaşamlarını sürdüremediklerine dikkat çekildiği Bölüm 22'de detaylı olarak tartışılmıştır.
2. *Venöz dönüşü azaltan faktörler de* kalp debisini azaltır, çünkü kalp, içine akmayan kanı pompalayamaz. Azalmış venöz dönüşün en yaygın nedeni *kan hacminde azalmadır.* Bununla birlikte, venöz dönüşü azaltan diğer nedenler; özellikle venöz kanı depolayan damarlarda *vasküler tonüsun azalması* veya dolaşımın bir noktasında, özellikle kalbe venöz dönüş yolunda, *kan akımının tıkanması* olabilir.

KALP DEBİSİNDE AZALMAYA BAĞLI OLMAYAN DOLAŞIM ŞOKU

Bazen kalp debisi normal veya normalden fazla olduğu halde kişi dolaşım şokundadır. Bunun nedenleri 1) *normal kalp debisinin bile yetersiz kalabileceği aşırı metabolizma hızı* veya 2) *Kalp debisinin çoğunun, yerel dokuları besleyen damarların dışındaki damarlardan geçtiği anormal doku perfüzyonu durumları olabilir.*

Şokun özgül nedenleri bu bölümde daha sonra tartışılacaktır. Şimdilik önemli olan, tüm bu nedenlerin *kritik dokulara ve organlara yetersiz besin maddesi taşınmasına ve ayrıca dokulardan hücresel atıkların yetersiz* ölçüde *temizlenmesine yol açacaklarını* dikkate almaktır.

DOLAŞIM ŞOKUNDA ARTER BASINCINA NE OLUR?

Birçok hekimin düşüncesine göre, arter basıncı seviyesi dolaşım işlevi yeterliliğinin başlıca ölçütüdür. Bununla birlikte, arter basıncı sık sık ciddi derecede yanıltıcı olabilir. Kimi zaman bir kişi şiddetli şokta olabilir ve yine de basıncın düşmesini önleyen güçlü sinirsel refleksler sayesinde hala hemen hemen normal arter basıncına sahiptir. Bazen de arter basıncı normalin yarısına düşebilir fakat kişi halen normal doku perfüzyonuna sahiptir ve şokta değildir.

Şokun çoğu tipinde, özellikle şiddetli kan kaybına bağlı şokta, kalp debisi azaldığı zaman arteryel kan basıncı aynı zamanda azalır. Kan basıncındaki bu azalma genellikle kalp debisindeki azalma kadar çok değildir.

DOLAŞIM ŞOKUNUN SON NOKTASI DOKU HASARIDIR

Dolaşım şokunun şiddeti bir kere kritik bir seviyeye gelince, şoku başlatan nedene bağlı olmaksızın, *şokun kendisi daha fazla şoka yol açar.* Yani, yetersiz kan akımı kalbin ve dolaşım sisteminin kendisini de içerecek şekilde, vücut dokularının hasarlanmaya başlamasına neden olur. Bu hasarlanma kalp debisinde daha da fazla azalmaya neden olur ve ilerleyici olarak artan dolaşım şoku ile, daha az yeterli doku perfüzyonu, daha fazla şok ile bir kısır döngü oluşur ve ölüm olana kadar sürer. Özellikle üzerinde durmamız gereken, dolaşım şokunun bu geç evresidir; çünkü, uygun fizyolojik tedavi ölüme doğru bu hızlı kayışı geri çevirebilir.

ŞOKUN EVRELERİ

Dolaşım şokunun özellikleri farklı şiddet dereceleri ile değiştiği için şok aşağıdaki üç esas evreye ayrılır:

1. *İlerleyici olmayan bir evre* (bazen *kompanse evre* olarak da adlandırılır), dışarıdan tedaviye gerek duyulmadan, dolaşımın normal kompansatuvar mekanizmalarının sonuçta tam iyileşmeye yol açtığı evredir.
2. *İlerleyici bir evre,* tedavi edilmediğinde şokun ölüm oluncaya kadar sürekli olarak kötüleştiği evredir.
3. *Geri dönüşümsüz bir evre,* o an için kişi hala yaşıyor bile olsa, bilinen bütün tedavi yöntemlerinin kişinin hayatını kurtarmaya yetmediği seviyeye kadar şokun ilerlediği evredir.

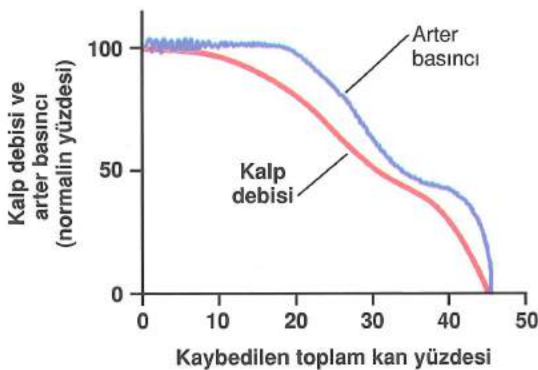
Şimdi, temel prensipleri gösterdiği için kan hacminde azalma nedeniyle olan dolaşım şokunun evrelerini tartışacağız. Daha sonra diğer nedenlerden kaynaklanan şokun özgül özelliklerini dikkate alacağız.

KAN HACMİNDE AZALMANIN NEDEN OLDUĞU ŞOK—HEMORAJİK ŞOK

Hipovolemi, azalmış kan hacmi anlamına gelir. Hemoraji hipovolemik şokun en yaygın sebebidir. Hemoraji, *dolaşımın doluş basıncını* azaltır ve sonuç olarak venöz dönüşü azaltır. Bunun sonucunda, kalp debisi normalin altına düşer ve şok ortaya çıkabilir.

KANAMA HACMİNİN KALP DEBİSİ VE ARTER BASINCI İLE İLİŞKİSİ

Şekil 24-1, kanın dolaşım sisteminden 30 dakika kadar bir süre boyunca uzaklaştırılmasının kalp debisi ve arter basıncı üzerine olan yaklaşık etkilerini göstermektedir. Toplam kan hacminin yüzde 10 kadarı ne arter basıncı ne de kalp debisi üzerinde hemen hemen etki göstermeden uzaklaştırılabilir, ancak daha fazla kan kaybı genellikle önce kalp debisini ve sonra arter basıncını düşürür. Toplam kan hacminin yüzde 40-45'i uzaklaştırıldığı zaman her ikisi de sıfıra düşer.



Şekil 24-1. Kanamanın kalp debisi ve arter basıncı üzerindeki etkisi.

Şokta Sempatik Refleks Kompansasyonları—Arter Basıncının Sürdürülmesinde Özel Önemleri. Kanamadan sonra arter basıncındaki azalma, torakstaki pulmoner arterlerin ve venlerin basınçlarındaki azalmalar ile birlikte güçlü sempatik reflekslere neden olur (Bölüm 18'de açıklandığı gibi, bu refleksler esas olarak arteryel baroreseptörler ve diğer vasküler gerim reseptörleri tarafından başlatılır). Bu refleksler, çoğu vücut dokularında sempatik vazokonstriktör sistemi uyarırlar ve bu durum üç önemli etkiyle sonuçlanır:

1. Sistemik dolaşımın çoğu kısımlarında arteriyoller daralır, böylece toplam perifer direnci artırılır.
2. Venler ve venöz depolar daralır, böylece azalmış kan hacmine rağmen yeterli venöz dönüşün sürdürülmesine yardımcı olur.
3. Kalp aktivitesi belirgin olarak artar, bazen kalp hızı 72 atım/dak olan normal değerinden 160-180 atım/dak'ya kadar yükseltilir.

Sempatik Sinir Reflekslerinin Önemi. Sempatik reflekslerin yokluğunda, 30 dakikalık süre boyunca, kan hacminin yalnızca yüzde 15-20'sinin kaybedilmesi kişinin ölümüne neden olabilir. Bu duruma zıt olarak, refleksler sağlam olduğu zaman, kişi yüzde kan hacminin 30-40'lık kaybına dayanabilir. Bu nedenle refleksler, ölüme yol açmaksızın kaybedilebilecek kan miktarını, yokluklarında olabileceğin yaklaşık olarak iki katına kadar artırırlar.

Sempatik Sinir Reflekslerinin Arter Basıncının Sürdürülmesindeki Etkisi Kalp Debisinin Sürdürülmesindeki Etkisine Göre Daha Fazladır. Tekrar **Şekil 24-1**'e başvurursak, kanayan kişide arter basıncının kalp debisine göre daha uzun süre normal veya normale yakın seviyelerde tutulduğuna dikkat ediniz. Bunun nedeni, sempatik reflekslerin arter basıncının idamesinde kalp debisininkine kıyasla daha etkili olmasıdır. Sempatik refleksler, arter basıncını esas olarak toplam perifer direncini yükselterek artırırlar. Bunun kalp debisine faydalı bir etkisi yoktur; bununla birlikte, arter basıncının sürdürülmesindeki rollerine ek olarak, *venlerin sempatik daralması, venöz dönüşün ve kalp debisinin çok fazla düşmesinin önlenmesi açısından önemlidir.*

Özellikle ilginç olan, **Şekil 24-1**'in arter basıncı eğrisindeki 50 mm Hg civarında oluşan ikinci platodur. Bu ikinci plato, merkezi sinir sistemi iskemik yanıtının aktivasyonundan kaynaklanır. Beyin oksijen yokluğuna veya aşırı karbondioksit birikimine maruz kaldığı zaman bu iskemik yanıt sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına

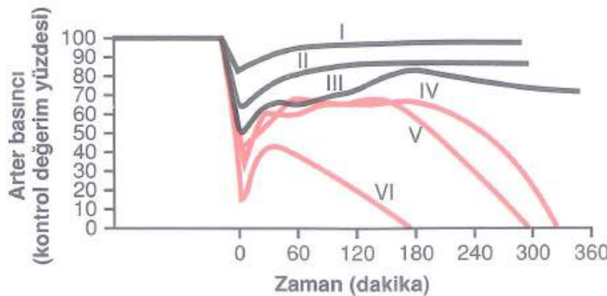
neden olur. Merkezi sinir sistemi iskemik yanıtının bu etkisi, sempatik reflekslerin arter basıncının aşırı düşmesini önleyici girişimlerinde "son çare dayanağı" olarak adlandırılabilir.

Koroner ve Serebral Kan Akımının Refleksler Tarafından Korunması. Azalan kalp debisinin varlığında bile arter basıncının normal düzeyde sürdürülmesinin özel bir katkısı, koroner ve serebral dolaşım sistemlerindeki kan akımının korunmasıdır. Sempatik uyarılma ne serebral ne de kalp damarlarında önemli bir daralmaya yol açmaz. Buna ek olarak, her iki damar yatağının yerel kan akımı otoregülasyonu mükemmeldir ve arter basıncındaki orta derecede düşmelerin kendi kan akımlarını önemli ölçüde azaltmasını önler. Bu nedenle, öncelikli olarak kalbe ve beyne olan kan akımı, arter basıncı yaklaşık 70 mm Hg'nın altına düşmediği sürece normal seviyelerde sürdürülür. Bu sırada vücudun bazı diğer alanlarına olan kan akımı vazokonstriksiyon nedeniyle normalin üçte biri ile dörtte biri arasında azalmış olabilir.

İLERLEYİCİ VE İLERLEYİCİ OLMAYAN HEMORAJİK ŞOK

Şekil 24-2, farklı derecelerde ani akut kanamanın arter basıncının seyri üzerindeki etkilerini gösteren bir deneyi göstermektedir. Bu deneyde hayvanlar anesteziye edilmiş ve arter basınçları farklı seviyelere düşünceye kadar hızlıca kanatılmışlardır. Basınçları ani olarak en çok 45 mm Hg'ya kadar düşen hayvanların hepsi en sonunda iyileşmiştir (grup I, II ve III); eğer basınç çok hafifçe düştüyse iyileşme çok hızlı gerçekleşirken (grup I) 45 mmHg seviyesine kadar düştüyse iyileşme yavaşça olmuştur (grup III). Arter basıncı 45 mm Hg'nın altına düştüğü zaman (grup IV, V ve VI), tüm hayvanlar ölmüştür. Ancak, hayvanların çoğu, dolaşım sistemi ölüm aşamasına gelecek kadar hasarlanmadan önce saatlerce yaşamla ölüm arasında gidip gelmişlerdir.

Bu deney, kanamanın derecesinin belli bir kritik miktarın üzerinde olmadığı sürece dolaşım sisteminin iyileşebileceğini göstermektedir. Bu kritik eşik değerinin sadece birkaç mililitre kan kaybı ile geçilmesi, ölümle yaşam arasındaki nihai farkı oluşturur. Bu nedenle, belli bir kritik seviyenin ötesindeki kanama, şokun *ilerleyici* hale gelmesine neden olur. Bu demektir ki, *şokun kendisi daha da fazla şoka neden olur* ve bu durum sonunda kısır döngü haline gelir ve dolaşımın bozulmasına ve ölüme yol açar.



Şekil 24-2. Köpeklerde farklı derecelerdeki akut kanama sonrası arter basıncının zaman içindeki seyri. Her eğri altı köpekten alınan sonuçların ortalamasını temsil etmektedir.

İlerleyici Olmayan Şok—Kompanse Şok

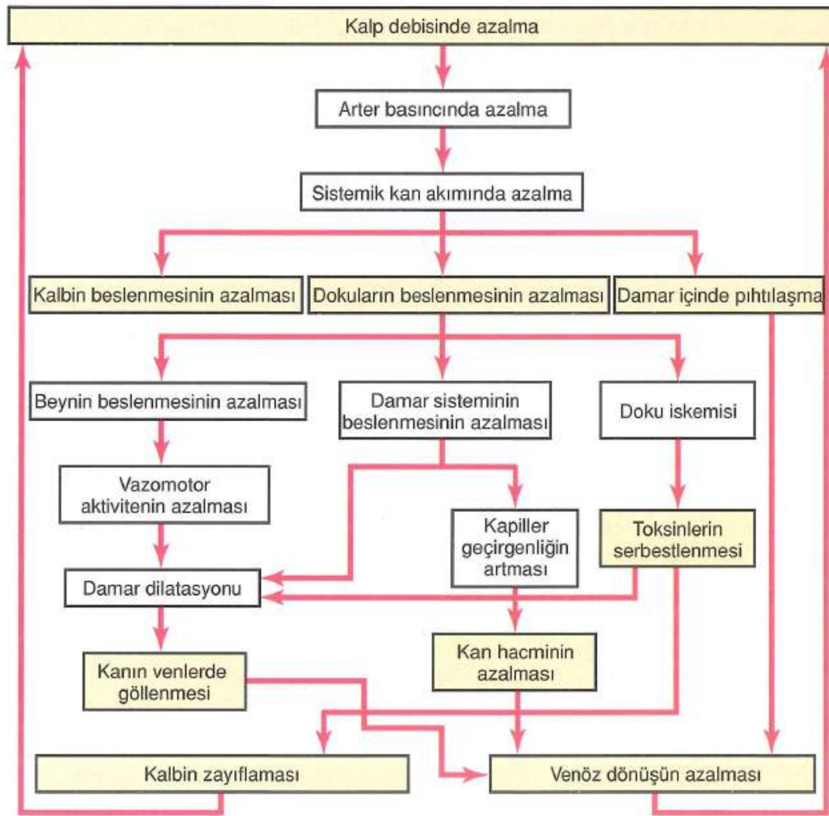
Eğer şok kendi ilerlemesine neden olacak kadar şiddetli değilse, kişi nihayetinde iyileşir. Bundan dolayı, şokun bu daha az derecesine *ilerleyici olmayan şok veya kompanse şok* denilir. Bu durum, sempatik reflekslerin ve diğer faktörlerin, dolaşımın daha fazla bozulmasını önlemeye yeterli olacak şekilde şoku kompanse ettiği anlamına gelir.

Bir kişinin orta dereceli şoktan iyileşmesini sağlayan faktörlerin hepsi kalp debisini ve arter basıncını normal seviyelerine geri döndürmeye çalışan, dolaşım sisteminin negatif geribildirim kontrol mekanizmalarıdır. Bunlar aşağıdakilerden oluşur:

1. *Baroreseptör refleksler,* dolaşımın güçlü sempatik uyarılmasını sağlarlar.
2. *Merkezi sinir sistemi iskemik yanıtı,* vücut boyunca daha da güçlü sempatik uyarı oluşturur, ancak arter basıncı 50 mm Hg'nın altına düşmedikçe uyarılmaz.
3. *Dolaşım sisteminin ters stres-gevşemesi,* kan damarlarının azalmış kan hacmi etrafında kasılmasını ve böylece elde bulunan kan hacminin dolaşımı daha yeterli doldurmasını sağlar.
4. *Böbreklerden renin salgılanmasındaki ve anjiyotensin II oluşumundaki artış,* periferdeki arteriyolleri daraltır ve ayrıca böbreklerden su ve tuz atılmasında azalmaya neden olur, her ikisi de şokun ilerlemesinin önlenmesine yardımcı olur.
5. *Arka hipofiz bezinden vazopresin (antidiüretik hormon) salgılanmasındaki artma,* periferdeki arteriyolleri ve venleri daraltır ve böbreklerden büyük oranda su tutulmasını artırır.
6. *Adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salgılanmasındaki artış,* periferdeki arteriyolleri ve venleri daraltır ve kalp hızını artırır.
7. *Kan hacmini normale geri döndüren kompansatuvar mekanizmalar,* sindirim kanalından büyük miktarda sıvının emilimini, vücudun hücrelerarası alanlarından kan kapillerlerine sıvı emilimini, böbrekler tarafından suyun ve tuzun tutulmasını ve kişiyi su içmeye ve tuzlu besinler tüketmeye yönelten artmış susama hissini ve artmış tuz iştahını içerir.

Sempatik refleksler ve adrenal medulla tarafından katekolaminlerin artmış salgılanması, kanamadan sonraki 30 saniye ile birkaç dakika içinde maksimum düzeyde aktive oldukları için, iyileşmeye doğru hızlı yardım sağlarlar.

Anjiyotensin ve vazopresin mekanizmalarının ve bununla birlikte kan damarlarının ve venöz depoların kasıl-



Şekil 24-3. Şokun ilerlemesine yol açabilecek farklı "pozitif geribildirim" tipleri.

masına neden olan ters stres-gevşemesi mekanizmasının hepsinin tam olarak yanıt vermesi 10 dakika ile 1 saat gerektirir. Fakat kan basıncının ve dolaşımın doluş basıncının artırılmasına ve böylece kanın kalbe geri dönüşünün artırılmasına çok büyük oranda yardım ederler.

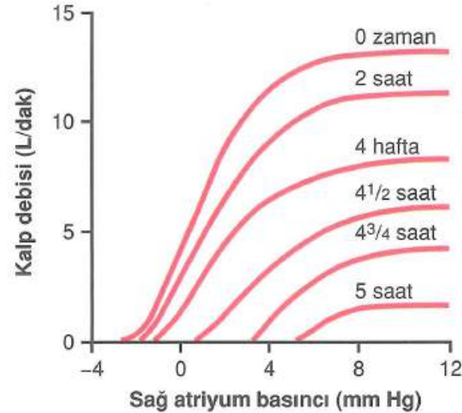
Son olarak, hücrelerarası alanlardan ve sindirim kanalından sıvı amiliminin yanısıra, ağız yoluyla alma ve daha fazla miktarlarda suyun ve tuzun emiliminin yanısıra, aracılığıyla kan hacminin yeniden düzenlenmesi 1 ila 48 saat arasında bir süre gerektirebilir. Fakat neticede iyileşme gerçekleşir ve şokun ilerleyici aşamaya girecek şekilde şiddetli hale gelmesi önlenir.

"İlerleyici Şoka" Kardiyovasküler İşlev Bozukluğunun Kısırdöngüsü Neden Olur

Şekil 24-3, şokta kalp debisini daha fazla baskılayan, böylece şokun ilerleyici hale gelmesine neden olan pozitif geribildirimlerin bir kısmını göstermektedir. Daha önemli geribildirimlerin bir kısmı takip eden bölümlerde tanımlanmıştır.

Kalbin Zayıflaması. Arter basıncı yeterince aşağıya düştüğü zaman, *koroner kan akımı kalp kasının yeterli beslenmesi için gerekenin altına düşer.* Bu olay, kalp kasını zayıflatır ve bu yüzden kalp debisi daha da fazla azalır. Böylece, şokun daha da şiddetli hale geldiği pozitif geribildirim döngüsü gelişmiştir.

Şekil 24-4, şokun başlangıcından sonraki farklı zamanlarda kalbin ilerleyici hasarını gösteren, deney hayvanlarındaki çalışmalardan insan kalbine uyarlanmış olan



Şekil 24-4. Hemorajik şokun başlamasından sonraki farklı zamanlarda kalbin kalp debisi eğrileri (Bu eğriler, Dr. J.W. Crowell tarafından gerçekleştirilmiş köpek deneylerinden elde edilen verilerin insan kalbine uyarlanmasıdır).

kalp debisi eğrilerini gösterir. Anestezi yapılmış bir hayvan, arter basıncı 30 mm Hg'ya düşünceye kadar kanatılmış ve bu basınç gerektiğinde daha fazla kanatılarak ya da kanın yeniden transfüzyonu yapılarak sürdürülmeye çalışılmıştır. Şekildeki ikinci eğriye dikkat edersek, ilk iki saatte kalp işlevinde çok az bozulma görülürken, dördüncü saatte kalp işlevi yüzde 40 kadar ve sonra hızlıca, deneyin son saati boyunca (4 saatlik düşük koroner kan basıncından sonra) kalp işlevi tamamen bozulmuştur.

Böylece ilerleyici şokun önemli özelliklerinden biri, ister hemorajik kaynaklı olsun veya isterse diğer nedenlerle olsun, kalbin neticedeki ilerleyici işlev bozukluğudur. Şokun erken evrelerinde bu bozulma kişinin durumunu çok az etkiler. Bunun sebebi kısmen kalbin işlev bozukluğunun ilk saatlerde çok ciddi olmamasındandır; fakat daha da önemlisi kalbin, normalde yeterli doku beslenmesi için vücuda gerekli olandan yüzde 300-400 daha fazla kanı pompalamasını sağlayan çok büyük yedek güce sahip olmasındandır. Şokun en son evrelerinde ise, kalbin işlev bozukluğu olasılıkla şokun son ölümcül ilerleyişindeki en önemli faktördür.

Vazomotor Yetmezlik. Şokun erken evrelerinde, çeşitli dolaşım refleksleri sempatik sinir sisteminin yoğun aktivitesine neden olur. Bu aktivite, kalp debisindeki baskılanmanın gecikmesine ve özellikle arter basıncındaki azalmasının önlenmesine yardım eder. Bununla birlikte, bir noktada beynin vazomotor merkezine gelen azalmış kan akımı merkezi çok fazla baskıladığı zaman, o da giderek daha az aktif hale gelir ve sonuçta tamamen inaktifleşir. Örneğin, *beyin kan akımının tamamen durması* ilk 4 ile 8 dakika boyunca en yoğun sempatik uyarılara yol açar; fakat 10 ila 15 dakikanın sonunda vazomotor merkez baskılanır ve daha fazla sempatik uyarı görülmez. Neyse ki şokun erken evrelerinde, eğer arter basıncı 30 mm Hg'nın üstünde kalırsa, vazomotor merkez genellikle yetmezliğe girmez.

"Kanın Çamurlaşması" ile Çok Küçük Damarların Blokajı. Zamanla dolaşım sistemindeki çok küçük kan damarlarının çoğu tıkanır ve bu da şokun ilerlemesine neden olur. Bu tıkanmayı başlatan sebep mikrodamarlarda kan akımının ağır ilerlemesidir. Doku metabolizması düşük akıma rağmen devam ettiği için büyük miktarlarda asit -karbonik asit ve laktik asit-yerel kan damarlarına boşalmaya devam eder ve kanın yerel asiditesini büyük oranda artırır. Bu asit ve ek olarak iskemik dokulardan gelen yıkım ürünleri, çok küçük kan pıhtılarıyla sonuçlanan yerel kan aglütinasyonuna neden olur, ve küçük damarlarda çok küçük tıkaçlara yol açarlar. Damarlar tıkanmış hale gelmese bile, kan hücrelerinin birbirine yapışma eğilimindeki artış, kanın mikrodamarlar boyunca akışını daha da zorlaştırarak *kanın çamurlaşması* diye adlandırılan durumu ortaya çıkarır.

Artmış Kapiller Geçirgenlik. Kapiller hipoksiden ve diğer besinlerin yokluğundan saatler sonra kapillerlerin geçirgenliği aşamalı olarak artar ve büyük miktarlarda sıvı dokuların içine sızmaya başlar. Bu olay kan hacmini daha da fazla azaltarak, sonuçta kalp debisinin de daha fazla azalmasıyla şoku daha şiddetli yapar. Kapiller hipoksi, uzamış şokun ileri evrelerine kadar kapiller geçirgenlikte artışa neden olmaz.

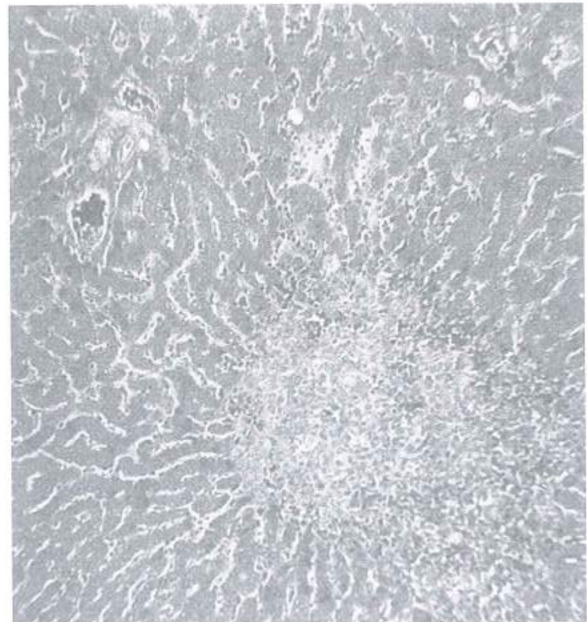
İskemik Dokular Tarafından Toksinlerin Serbestlenmesi. Şokun, dokuların dolaşım sisteminin daha ileri hasarlanmasına neden olan histamin, serotonin ve doku enzimleri gibi toksik maddeleri serbestlemesine yol açtığı öne sürülmektedir. Deneysel çalışmalar bazı şok tiplerinde en azından bir toksinin, *endotoksinin,* önemini kanıtlamıştır.

Endotoksinin Neden Olduğu Kalp Zayıflaması. Endotoksin bağırsaklardaki ölü gram-negatif bakterilerden serbestlenir. Bağırsaklarda kan akımının azalması, sıklıkla bu toksik maddenin oluşumunun ve emiliminin artmasına neden olur. Hücrelerin beslenmesinin yetersiz olmasına rağmen, dolaşımdaki toksin daha sonra hücresel metabolizmayı artırır; bunun da kalp kası üzerinde *kalbin zayıflamasına* yol açan özel bir etkisi vardır. Endotoksin, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, şokun bazı tiplerinde, özellikle "septik şok"ta önemli bir role sahiptir.

Yaygın Hücresel Hasar. Şok şiddetli hale geldikçe tüm vücutta genel hücre harabiyetinin birçok belirtisi ortaya çıkar. **Şekil 24-5**'te görüldüğü gibi, özellikle etkilenen bir organ *karaciğerdir.* Bu, esas olarak, normalde yüksek metabolik hıza sahip karaciğer hücrelerini besleyecek yeterli besin maddesinin sağlanamaması nedeniyle, ayrıca kısmen de karaciğer hücrelerinin şokta oluşan herhangi bir vasküler toksine veya diğer anormal metabolik faktörlere maruz kalması nedeniyledir.

Vücut dokularının çoğunda olduğu bilinen hasarlayıcı hücresel etkiler arasında aşağıdakiler sıralanabilir:

1. Hücre zarından sodyumun ve potasyumun aktif taşınması büyük oranda azalır. Sonuç olarak, hücre



Şekil 24-5. Ağır dolaşım şokunda bir karaciğer lobülünün merkezi kısmının nekrozu. *(Dr. J. W. Crowell'in izniyle.)*

içinde sodyum ve klorür birikir; hücreden potasyum kaybı olur. Buna ek olarak, hücreler şişmeye başlar.
2. Karaciğer hücrelerinde ve vücudun diğer birçok dokusunda da mitokondri aktivitesi ciddi şekilde bozulur.
3. Geniş doku alanlarındaki hücrelerde bulunan lizozomlar parçalanmaya başlar, hücre içine *hidrolazlar* serbestlenir ve hücreiçi işlev bozukluğu daha fazla artar.
4. Glikoz gibi besinlerin hücresel metabolizmaları şokun son evrelerinde, en sonunda ileri derecede baskılanır. Bazı hormonların etkileri de azalır. Örneğin, insülinin etkisi neredeyse yüzde yüz baskılanır.

Bütün bu etkiler vücuttaki çok sayıda organın daha ileri derecede bozulmasına katkıda bulunur. Özellikle (1) *karaciğer*, birçok metabolik ve detoksifikasyon işlevlerinin bozulması ile; (2) *akciğerler*, sonunda pulmoner ödem gelişmesi ve kanın oksijenlenmesinde yetersizlikle; ve (3) *kalp*, böylece kasılabilirliğini daha fazla azaltarak etkilenmiş olur.

Ağır Şokta Doku Nekrozu—Farklı Organlarda Yamalı Kan Akımınları Nedeniyle Yamalı Alanlar Şeklinde Nekroz Oluşur. Bazı dokuların kanlanması diğerlerinden daha iyi olduğu için şokta vücudun bütün hücreleri eşit derecede haraplanmazlar. Örneğin, kapillerlerin arteryel ucuna komşu olan hücreler, aynı kapillerlerin venöz ucuna komşu olan hücrelere göre daha iyi beslenirler. Bu nedenle, beslenme eksikliği kapillerlerin venöz uçları çevresindeki diğer yerlere göre daha fazla olur. Örneğin, **Şekil 24-5** bir karaciğer lobülünün merkezindeki nekrozu göstermektedir. Kan karaciğer sinüzoidlerinden geçerken lobülün bu kesimine en son ulaşır.

Benzer benekli lezyonlar, kalp kasında da olur, fakat burada karaciğerde olduğu gibi tam bir tekrarlayıcı durum gösterilemez. Ne var ki, kalpteki lezyonlar şokun geri dönüşümsüz son evresinin gelişmesinde büyük bir role sahiptirler. Hasarlayıcı lezyonlar, böbreklerde de, özellikle böbrek tübüllerinin epitelinde oluşarak böbrek yetmezliğine ve bazen de günler sonra üremik ölüme yol açarlar. Akciğerlerdeki harabiyet de genellikle solunum sıkıntısına ve günler sonra ölüme neden olur, buna *şok akciğer sendromu* denir.

Şokta Asidoz. Şoklanmış dokuda oluşan metabolik düzensizlikler, tüm vücut boyunca asidoza yol açabilir. Bu durum, oksijenin dokulara yetersiz taşınması nedeniyle besin maddelerinin oksidatif metabolizmasının büyük ölçüde azalmasından kaynaklanır. Bu olduğu zaman, hücreler enerjilerinin çoğunu anaerobik glikolizle elde ederler, böylece kanda çok aşırı miktarda laktik asit oluşur. Buna ek olarak, dokulara yetersiz kan akımı karbondioksitin normal şekilde uzaklaştırılmasını önler. Karbondioksit yerel olarak hücrelerde su ile reaksiyona girerek hücre içinde yüksek konsantrasyonda karbonik asit oluşturur. Bu da daha sonra çeşitli doku kimyasalları ile reaksiyona girerek diğer hücreiçi asidik maddelerin de oluşmasına yol açar. Böylece, şokun bir başka yıkıcı etkisi de şokun daha fazla ilerlemesine neden olan hem genel hem de bölgesel doku asidozudur.

Şokta Dokuların Pozitif Geribildirim Hasarlanması ve İlerleyici Şokun Kısır Döngüsü. Az önce tartışılan, şokun daha fazla ilerlemesine yol açabilen tüm faktörler *pozitif geribildirim*'in tipleridirler. Bu demektir ki, şokun derecesindeki her artış şokta daha ileri artışa neden olur.

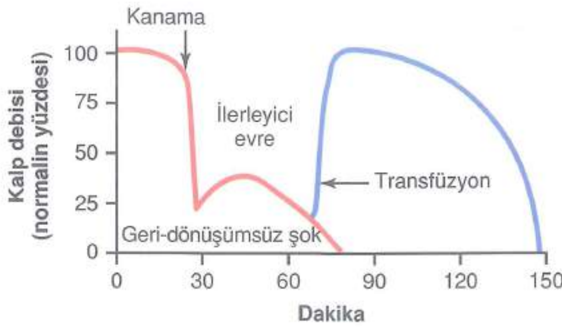
Bununla birlikte, pozitif geribildirim bir kısır döngüye yol açmak zorunda değildir. Kısır döngünün gelişip gelişmeyeceği pozitif geribildirimin şiddetine bağlıdır. Hafif derecedeki şokta, dolaşımın negatif geribildirim mekanizmaları - sempatik refleksler, kan depolarının ters stres-gevşeme mekanizması, hücrelerarası alanlardan kana sıvı emilimi ve diğerleri - pozitif geribildirim etkilerinin kolayca üstesinden gelebilirler ve iyileşmeyi sağlayabilirler. Fakat şokun ağır derecelerinde, hasarlayıcı geribildirim mekanizmaları giderek daha da kuvvetli hale gelir; böylece dolaşımın hızla bozulmasına neden olur. Öyle ki, dolaşımı kontrol eden bütün normal negatif geribildirim sistemlerinin hep beraber çalışması kalp debisini normale geri döndüremez.

Bölüm 1'de tartışılan pozitif geribildirim ve kısır döngü ilkeleri tekrar göz önüne alındığında, niçin kritik bir kalp debisi düzeyinin bulunduğu ve bu düzeyin üzerinde olunca şoktaki kişinin iyileştiği, altında olunca şoktaki kişinin dolaşımı iflas ettiren ve ölüme götüren bir kısır döngüye girdiği kolayca anlaşılabilir.

GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ ŞOK

Şok belirli bir evreye ilerledikten sonra, transfüzyon veya başka bir tedavi kişinin hayatını kurtarmaya yetmez. Bu durumda kişinin *şokun geri dönüşümsüz evresinde* olduğu söylenir. Öte yandan bu geri dönüşümsüz evrede bile, tedavi nadiren kısa bir süre için arter basıncını ve hatta kalp debisini normale veya normale yakın bir seviyeye döndürebilir. Fakat dolaşım sistemi ne yazık ki bozulmaya devam edeceğinden, takip eden birkaç dakika ile birkaç saat içinde ölüm gerçekleşir.

Şekil 24-6, transfüzyonun geri dönüşümsüz evrede bazen kalp debisinin (ve arter basıncının) normale yakın bir seviyeye geri gelmesine yol açabildiğini göstermektedir. Ancak, kalp debisi tekrar hızla düşmeye başlar ve sonraki transfüzyonlar gittikçe daha az etkili olur. Bu sırada, kalp kası hücrelerinde oluşmuş olan çok sayıdaki haraplayıcı değişiklik kalbin kanı pompalama yeteneğini *hemen* bozmasa da, uzun süre içinde kalbin pompalamasını ölüme neden olacak kadar baskılar. Belirli bir noktanın ötesinde, o kadar fazla doku harabiyeti olmuş, vücut



Şekil 24-6. Geri-dönüşümsüz şokta transfüzyonun ölümü önleyememesi.

sıvılarına o kadar çok yıkıcı enzim serbestlenmiş, o kadar şiddetli asidoz gelişmiş ve diğer birçok haraplayıcı faktör işe karışmıştır ki birkaç dakikalık normal bir kalp debisi bile devam eden hasarı geri döndüremez. Bundan dolayı, ağır şokta sonunda öyle bir aşamaya gelinir ki, yoğun tedavi ile kalp debisi kısa süreler için normale döndürülse bile kişi ölecektir.

Geri-Dönüşümsüz Şokta Hücresel Yüksek Enerjili Fosfat Depolarının Boşalması. Şokun ileri derecelerinde vücut dokularındaki, özellikle karaciğer ve kalpteki yüksek enerjili fosfat depoları ileri derecede azalır. Esasen *kreatin fosfatın* hepsi yıkılır ve *adenozin trifosfatın* hemen hemen hepsi *adenozin difosfat, adenozin monofosfat* ve hatta *adenozine* yıkılır. Bu adenozinin çoğu hücrelerin dışına, dolaşan kanın içine difüze olur ve ürik asite çevrilir. Ürik asit tekrar hücreye giremez ve adenozin fosfat sistemini yeniden oluşturamaz. Yeni adenozin, bir saatte hücredeki normal miktarının sadece yüzde 2'si kadar hızla sentezlenebilir; bu da, hücrede yüksek enerjili fosfat depoları bir kere boşalınca yeniden doldurulmasının zor olduğu anlamına gelmektedir.

Böylece, şoktaki hasarın en yıkıcı sonuçlarından biri, belki de geri-dönüşümsüz son evrenin gelişmesi için en önemli olanı, hücrelerdeki bu yüksek enerjili bileşiklerin tükenmesidir.

PLAZMA KAYBINA BAĞLI HİPOVOLEMİK ŞOK

Dolaşım sisteminden plazma kaybı, eritrosit kaybı olmadan bile, toplam kan hacmini önemli derecede azaltacak kadar ciddi olabilir ve hemen hemen bütün ayrıntıları ile hemorajinin neden olduğu şoka benzeyen tipik bir hipovolemik şoka neden olur. Ciddi plazma kaybı aşağıdaki koşullarda gerçekleşir:

1. *Bağırsak tıkanması* plazma hacmini ciddi şekilde azaltabilir. Tıkanma ile oluşan bağırsak distansiyonu bağırsak duvarlarındaki venöz kan akımını kısmen engelleyerek bağırsak kapiller basıncını artırır. Bu artış da kapillerlerden bağırsak duvarlarına ve ayrıca bağırsak lümenine sıvının sızmasına neden olur. Kaybedilen sıvı yüksek protein içeriğine sahip olduğu için sonuç, plazma hacminin azalmasının yanısıra toplam kan plazma proteininde de azalmadır.
2. *Ağır yanıklar* veya *derinin sıyrılmasına yol açan diğer koşullar* deri kaybı olan alanlardan plazma kaybına ve dolayısıyla plazma hacminde önemli derecede azalmaya neden olur.

Plazma kaybı sonucu oluşan hipovolemik şok, ek bir komplikasyon dışında, hemorojik şokla hemen hemen aynı özelliklere sahiptir. Bu komplikasyon, kalan kanda eritrosit konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak kan viskozitesinin büyük oranda yükselmesi ve bunun kan akımının yavaşlamasını şiddetlendirmesidir.

Vücudun bütün sıvı bölmelerinden sıvı kaybına *dehidratasyon* denir. Bu da kan hacmini azaltır ve hemorajik kaynaklı olana benzeyen hipovolemik şoka neden olur. Bu şok tipinin bazı nedenleri (1) aşırı terleme, (2) şiddetli diyare veya kusma ile sıvı kaybı, (3) böbreklerden aşırı sıvı kaybı, (4) sıvı ve elektrolitlerin yeterli alınmaması veya (5) böbreküstü bezi korteksinin harabiyeti sonucu adrenokortikal hormon olan aldosteronun salgılanmasının kaybı nedeniyle böbreklerden sodyum, klorür ve suyun geriemiliminde yetersizliktir.

TRAVMAYA BAĞLI HİPOVOLEMİK ŞOK

Dolaşım şokunun en yaygın nedenlerinden biri vücudun travmaya maruz kalmasıdır. Şok genellikle travmanın yol açtığı kanamaya bağlıdır. Ancak kanama olmadan da şok gelişebilir, çünkü vücudun yaygın kontüzyonu, dokulara aşırı miktarda plazma geçişine neden olacak kadar kapiller hasara yol açabilir. Bu olay, plazma hacminde büyük ölçüde azalmayı takiben hipovolemik şokla sonuçlanır.

Travmaya uğrayan dokulardan açığa çıkan toksik faktörlerin travma sonrası şokun sebeplerinden biri olduğunu göstermek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Ancak, normal hayvanlarda yapılan çapraz-transfüzyon deneyleri toksik maddelerin varlığını gösterememiştir.

Özet olarak, travmatik şok daha çok hipovolemiden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ancak bundan sonra tartışılacağı gibi vazomotor tonus kaybının neden olduğu orta derecede bir nörojenik şokun da katkısı olabilir.

NÖROJENİK ŞOK—ARTMIŞ VASKÜLER KAPASİTE

Bazen kan hacminde hiçbir kayıp olmaksızın da şok gelişir. Onun yerine, *damar kapasitesi* o kadar artar ki normal miktardaki kan bile dolaşım sistemini yeterli derecede dolduramaz hale gelir. Bunun başlıca neden-

lerinden biri tüm vücutta *vazomotor tonusun ani olarak kaybolması* ve bunun sonucunda özellikle venlerin yaygın dilatasyonudur. Ortaya çıkan bu durum *nörojenik şok* olarak bilinir.

Damar kapasitesinin dolaşım işlevini düzenlemedeki rolü Bölüm 15'de tartışılmıştır. Bu bölümde vasküler kapasitedeki bir artışın veya kan hacmindeki bir azalmanın *ortalama sistemik doluş basıncını düşürdüğüne,* bunun da kalbe venöz dönüşü azalttığına işaret edilmiştir. Damar dilatasyonunun neden olduğu venöz dönüş azalmasına kanın *venöz göllenmesi* denir.

Nörojenik Şokun Nedenleri. Vazomotor tonus kaybına yol açabilen bazı nörojenik faktörler aşağıda verilmiştir:

1. *Derin genel anestezi* sıklıkla vazomotor merkezi vazomotor paraliziye yol açacak derecede baskılar. Bu da nörojenik şokla sonuçlanır.
2. *Spinal anestezi,* özellikle tüm medulla spinalis boyunca etkili olduğu zaman sinir sisteminden sempatik uyarı çıkışını engeller ve kuvvetli bir nörojenik şok nedeni olabilir.
3. *Beyin hasarı* sıklıkla vazomotor paraliziye yol açar. Beynin bazal bölgelerinde sarsıntı veya ezilme olan çoğu hastada derin nörojenik şok gelişir. Yine birkaç dakikalık beyin iskemisi hemen hemen her zaman aşırı vazomotor uyarılmaya ve artmış kan basıncına neden olsa bile, uzamış iskemi (5-10 dakikadan daha uzun süren) zıt etkiye, yani beyin sapındaki vazomotor nöronların tümüyle inaktivasyonuna ve ardından arter basıncında azalma ile birlikte ile ağır nörojenik şok gelişmesine yol açabilir.

ANAFİLAKTİK ŞOK VE HİSTAMİN ŞOKU

Anafilaksi, kalp debisinin ve arter basıncının aşırı derecede azaldığı alerjik bir durumdur. Bu durum Bölüm 35'de tartışılmıştır. Öncelikle kişinin duyarlı olduğu bir antijenin dolaşıma girmesinden hemen sonra oluşan antijen-antikor reaksiyonu sonucu gelişir. Başlıca etkilerinden biri kandaki *bazofillerin* ve perikapiller dokulardaki *mast hücrelerinin, histamin veya histamin-benzeri bir madde* serbestlemesine neden olmasıdır. Histamin (1) venöz dilatasyona yol açarak vasküler kapasiteyi artırır, böylece venöz dönüşte önemli azalmaya neden olur; (2) arteriyollerin dilatasyonuyla arter basıncını büyük miktarda düşürür; ve (3) kapiller geçirgenliği büyük oranda artırarak sıvının ve proteinin hızla doku alanlarına geçerek dolaşımdan kaybına yol açar. Net etki, venöz dönüşte büyük bir azalma ve kişiyi bazen birkaç dakika içinde ölüme götürecek çok ağır şoktur.

Büyük miktarlarda histaminin intravenöz enjeksiyonu, anafilaktik şok ile hemen hemen aynı özelliklere sahip olan "histamin şoku"na neden olur.

SEPTİK ŞOK

Eskiden "kan zehirlenmesi" olan daha yaygın kullanılan ismiyle bilinen bu durum, şimdi klinisyenlerin çoğu tarafından *septik şok* olarak adlandırılmaktadır. Bu terim, çok sayıda vücut alanına geniş bir şekilde yayılan bakteriyel bir enfeksiyonu tanımlar. Enfeksiyon kan yoluyla bir dokudan diğerine taşınarak aşırı harabiyete neden olur. Olaya neden olabilen birçok bakteriyel enfeksiyon tipi olduğu için ve vücudun farklı bölgelerindeki enfeksiyonlar farklı etkiler yaratacağı için septik şokun birçok değişik tipi vardır. Bununla birlikte septik şok vakalarının çoğuna Gram-pozitif bakteriler ve ardından endotoksin üreten Gram-negatif bakteriler neden olur.

Septik şok, klinisyenler açısından son derece önemlidir, çünkü modern hastane koşullarında, kardiyojenik şokun dışında şokla ilişkili ölümlerin en sık nedenidir.

Septik şokun tipik nedenlerinden bazıları aşağıda verilmiştir:

1. Bazen steril olmayan koşullarda yapılan kürtajların neden olduğu, uterus ve fallop tüplerinden gelen enfeksiyonun yayılmasına bağlı peritonit
2. Bazen bağırsak hastalıklarının, bazen de yaraların neden olduğu gastrointestinal sistemin yırtılmasından kaynaklanan peritonit
3. Streptokok veya stafilokok enfeksiyonu gibi bir deri enfeksiyonunun yayılmasından kaynaklanan yaygınlaşmış vücut enfeksiyonu
4. Özellikle gazlı gangren basiliyle ilk önce perifer dokularda yayılan, nihayet kan yoluyla iç organlara, özellikle karaciğere yayılan yaygınlaşmış gangrenli enfeksiyon
5. Genellikle kolon basillerinin neden olduğu, böbrek veya idrar yollarından kana yayılan enfeksiyon

Septik Şokun Özgül Nitelikleri. Çok sayıda septik şok tipinin bulunması nedeniyle bu durumu sınıflandırmak güçtür. Sıklıkla gözlenen bazı özellikler şunlardır:

1. Yüksek ateş
2. Sıklıkla bütün vücutta, özellikle enfekte dokularda belirgin vazodilatasyon
3. Hastaların belki de yarısında görülen yüksek kalp debisi. Bu kalp debisi artışı enfekte dokulardaki arteriyol dilatasyonu nedeniyle ve vücudun diğer bölgelerinde bakteri toksinlerinin hücresel metabolizmayı uyarmasıyla ve yüksek vücut sıcaklığıyla ortaya çıkan metabolizma hızı artışı ve vazodilatasyon ile oluşur.
4. Doku dejenerasyonuna yanıt olarak eritrositlerin aglütinasyonu sonucu kanın akıcılığının azalması
5. *Yaygın damar içi pıhtılaşması* denilen vücudun geniş alanlarında mikro-kan pıhtılarının oluşması

Bu olay sırasında kanın pıhtılaşma faktörleri aşırı derecede kullanılmış olduğundan birçok dokuda, özellikle sindirim kanalının bağırsak duvarında, kanamalar da olur

Septik şokun erken evrelerinde hasta genellikle dolaşım kollapsı belirtileri göstermez, fakat sadece bakteriyel enfeksiyon belirtileri vardır. Enfeksiyon ağırlaştıkça genellikle ya doğrudan enfeksiyonun yayılması nedeniyle ya da ikincil olarak bakteri toksinleri aracılığıyla haraplanmış kapiller duvarlarından enfekte dokulara plazma sızması sonucunda dolaşım sistemi de genellikle etkilenmeye başlar. Nihayet öyle bir noktaya gelinir ki, dolaşım hasarı, diğer bütün şok tiplerindeki ilerleme yollarıyla aynı şekilde ilerleyici olmaya başlar. Septik şokta ve hemorajik şokta olayı başlatan faktörlerin tamamen farklı olmasına karşın, septik şokun son evresi hemorajik şokun son evresinden büyük farklılık göstermez.

ŞOKTA TEDAVİNİN FİZYOLOJİSİ

YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

Kan ve Plazma Transfüzyonu. Eğer kişi kanama nedeniyle şokta ise, yapılabilecek en iyi tedavi genellikle tam kan transfüzyonudur. Eğer şok plazma kaybına bağlı ise, en iyi tedavi plazma verilmesidir. Şok nedeni dehidratasyon olduğu zaman, uygun elektrolit çözeltisi verilmesi şoku düzeltebilir.

Savaş koşulları altında olduğu gibi tam kan her zaman hazır bulunmayabilir. Plazma, kan hacmini artırıp normal hemodinamiyi eski haline getirdiği için genellikle yeterli olarak tam kan yerine kullanılabilir. Plazma hematokriti normale getiremez. Ancak insan vücudu, eğer kalp debisi yeterli ise, ciddi bozukluklar olmadan önce hematokritin normal değerinin yarısına kadar inmesine dayanabilir. Bu nedenle, acil koşullarda hemorajik şok ve diğer birçok hipovolemik şok tipinin tedavisi için tam kan yerine plazma kullanılması uygundur.

Bazen plazma bulunmayabilir. Böyle durumlarda plazmanın hemodinamik işlevlerinin neredeyse tamamen aynısını gerçekleştiren, *plazmanın yerini tutacak* çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Bunlardan biri dekstran çözeltisidir.

Plazmanın Yerini Tutmak Üzere Dekstran Çözeltisi. Plazma yerine geçecek olan maddenin gerçekten etkin olması için birinci koşul dolaşım sisteminde kalmasıdır-yani kapiller porlardan doku alanlarına filtre olmamasıdır. Buna ek olarak, çözelti toksik olmamalı ve uygulandığında hücredışı sıvının elektrolit içeriğini bozmayacak şekilde uygun elektrolitleri içermelidir.

Plazma yerine kullanılacak çözeltinin dolaşımda kalması için, kolloid ozmotik basınç oluşturmak üzere yeterli derecede büyük moleküllü bazı maddeler içermesi gereklidir. Bu amaçla geliştirilmiş bir madde glikozun büyük bir polisakkarit polimeri olan *dekstrandır.* Bazı bakteriler gelişimleri sırasında yan ürün olarak dekstran salgılarlar ve piyasadaki dekstran, bakteri kültürünün işlenmesinden elde edilir. Bakterilerin gelişme koşulları değiştirilerek dekstranın molekül ağırlığının istenilen değerde olması sağlanabilir. Uygun molekül büyüklüğü olan dekstranlar kapiller porlardan geçmez ve bu nedenle kolloid ozmotik ajanlar olarak plazma proteinlerinin yerini tutabilirler.

Kolloid ozmotik basınç sağlamak üzere saflaştırılmış dekstran kullanıldığında çok az sayıda toksik reaksiyon gözlenmiştir. Bundan dolayı, bu maddeyi içeren çözeltiler sıvıyı yerine koyma tedavilerinde plazmanın yerini tutmak üzere kullanılmaktadır.

NÖROJENİK VE ANAFİLAKTİK ŞOKUN SEMPATOMİMETİK İLAÇLARLA TEDAVİSİ

Sempatomimetik ilaç, sempatik uyarılmayı taklit eden ilaçtır. Bu ilaçlar arasında nor*epinefrin* ve *epinefrinin* yanısıra epinefrin ve norepinefrine benzer etki gösteren uzun etkili çok sayıda ilaç yer almaktadır.

Şokun iki tipinde sempatomimetik ilaçların özellikle yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bunlardan ilki sempatik sinir sisteminin ciddi olarak baskılandığı *nörojenik şoktur.* Sempatomimetik bir ilacın uygulanması, azalmış sempatik aktivitenin yerini alır ve çoğu kez dolaşım işlevini tam olarak düzeltebilir.

Sempatomimetik ilaçların değerli olduğu ikinci şok tipi aşırı histaminin temel role sahip olduğu *anafilaktik şoktur.* Sempatomimetik ilaçlar histaminin vazodilatasyon yapıcı etkisine karşı gelen vazokonstriktör bir etkiye sahiptirler. Bu nedenle epinefrin, norepinefrin ya da diğer sempatomimetik ilaçlar çoğunlukla hayat kurtarıcıdır.

Sempatomimetik ilaçların hemorajik şokta çok faydalı oldukları kanıtlanmamıştır. Bunun nedeni, şokun bu tipinde sempatik sinir sisteminin hemen daima dolaşım refleksleri tarafından çoktan en üst derecede uyarılmış durumda olmasıdır. Buna bağlı olarak dolaşan kanda o kadar fazla norepinefrin ve epinefrin vardır ki, sempatomimetik ilaçların aslında ek bir faydalı etkisi yoktur.

DİĞER TEDAVİLER

Baş-Aşağı Pozisyonla Tedavi. Şok tiplerinin çoğunda basınç çok düştüğü zaman, özellikle hemorajik ve nörojenik şokta, başı ayaklardan 30 cm kadar aşağıda tutmak venöz dönüşün sağlanmasına ve bu yolla kalp debisinin artışına yardımcı olur. Bu baş-aşağı pozisyon birçok şok tipinin tedavisinde ilk gerekli adımdır.

Oksijen Tedavisi. Şok tiplerinin çoğunda en büyük zararlı etki dokulara çok az oksijen taşınması olduğundan hastaya oksijen solutulması bazı durumlarda yararlı olabilir. Ancak sıklıkla bu, beklenildiğinden çok daha az yarar sağlar; çünkü şok tiplerinin çoğunda problem, akciğerlerde kanın yetersiz oksijenlenmesi değil, oksijenlenmiş kanın taşınmasının yetersiz oluşudur.

Glukokortikoidlerle Tedavi. Glukokortikoidler- glikoz metabolizmasını kontrol eden adrenal korteks hormonları- ağır şoktaki hastaya çeşitli nedenlerle sıklıkla verilmektedir: (1) deneyler ampirik olarak sıklıkla glukokortikoidlerin şokun son evrelerinde kalp gücünü artırdığını göstermektedir; (2) glukokortikoidler doku hücrelerinde lizozomları stabilize ederek lizozomal enzimlerin hücrelerin sitoplazması içine serbestlenmesini önlerler, böylece bu kaynaktan gelen zararlı etkiler önlenir; ve (3) glikokortikoidler ciddi şekilde haraplanmış hücrede glikoz metabolizmasına yardımcı olabilirler.

DOLAŞIMIN DURMASI

Dolaşım şoku ile yakından ilgili bir durum kan akımının tamamen kesildiği dolaşım durmasıdır. Bu durum, örneğin, *kalp durması* veya *ventrikül fibrilasyonunun* sonucu olarak ortaya çıkalabilir.

Ventrikül fibrilasyonu, kalbe kuvvetli elektroşok uygulanması ile genellikle durdurulabilir. Bu konunun temel prensipleri Bölüm 13'de tanımlanmıştır.

Tam kalp durması durumunda, acil kardiyopulmoner canlandırma işlemleri uygulanmasıyla ve aynı zamanda hastanın akciğerlerine yeterli miktarda ventilatuvar oksijen verilmesiyle, bazen normal kalp ritmi yeniden eski haline getirilebilir.

DOLAŞIMIN DURMASININ BEYİN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dolaşımın durmasında özel bir problem, kan akımının durması sonucu beyindeki zarar verici etkileri önlemektir. Genelde dolaşımın 5-8 dakikadan daha uzun süre tamamen durması hastaların yarısından fazlasında en azından bazı derecelerde kalıcı beyin hasarına yol açar. 10-15 dakika kadar süren dolaşım durması hemen her zaman zihinsel gücün önemli miktarını kalıcı olarak ortadan kaldırır.

Uzun yıllar boyunca, beyin üzerindeki bu hasarlayıcı etkinin dolaşımın durması sırasında oluşan akut serebral hipoksiye bağlı olduğu düşünüldü. Ancak, deneyler beyin kan damarlarında kan pıhtılarının oluşması önlenirse, bunun dolaşımın durması sırasındaki erken beyin harabiyetinin çoğunu da önleyeceğini göstermiştir. Örneğin, hayvan deneylerinde, dolaşım durmasının başlangıcında hayvanın bütün kanı kan damarlarından alınıp, dolaşım durmasının sonunda yeniden verilerek damariçinde kan pıhtılaşmasının oluşması engellenmiştir. Bu deneyde beyin, kalıcı bir beyin harabiyeti olmadan 30 dakikalık bir dolaşım durmasına dayanabilmiştir. Ayrıca, kalp durmasından önce heparin veya streptokinaz uygulanmasının (kan pıhtılaşmasını önlemek üzere) beynin hayatta kalabilirliğini her zamankinden iki-dört kat daha uzun olacak şekilde artırdığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369:840, 2013.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002.

Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. Ann Pharmacother 38:464, 2004.

Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 206:313, 1964.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation. Nature 454:445, 2008.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Huet O, Chin-Dusting JP: Septic shock: desperately seeking treatment. Clin Sci (Lond) 126:31, 2014.

Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P: Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. Circulation 125:1809, 2012.

Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R: Hypovolemic shock resuscitation. Surg Clin North Am 92:1403, 2012.

Lam SW, Bauer SR, Guzman JA: Septic shock: the initial moments and beyond. Cleve Clin J Med 80:175, 2013.

Lieberman PL: Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. Am J Med 127(1 Suppl):S6, 2014.

McNeer RR, Varon AJ: Pitfalls of hemodynamic monitoring in patients with trauma. Anesthesiol Clin 31:179, 2013.

Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. N Engl J Med 369:1243, 2013.

Neligan PJ, Baranov D: Trauma and aggressive homeostasis management. Anesthesiol Clin 31:21, 2013.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Rushing GD, Britt LD: Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. Ann Surg 247:929, 2008.

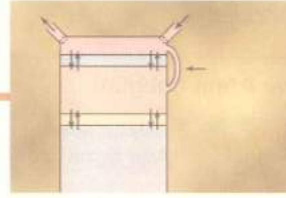
Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 24:413, 2003.

V

ÜNİTE

Vücut Sıvıları ve Böbrekler



BÖLÜM 25

ÜNİTE V

Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılar; Ödem

Homeostaz için vücut sıvılarının göreceli olarak sabit bir bileşimde ve hacimde tutulması gereklidir. Klinik tıbbın en yaygın ve önemli sorunlarından bazıları vücut sıvılarının bu sabitliğini kontrol eden sistemlerin bozukluklarından kaynaklanır. Bu bölümde ve böbreklerle ilgili bundan sonraki bölümlerde, vücut sıvı hacimlerinin, hücredışı sıvı bileşenlerinin ve asit-baz dengesinin genel olarak düzenlenmesi ve hücredışı ile hücreiçi sıvı bölmeleri arasındaki karşılıklı değişimin kontrolü tartışılacaktır.

KARARLILIK KOŞULLARINDA SIVI ALIMI VE ATIMI DENGE HALİNDEDİR

Dış ortamla vücut arasında ve farklı vücut bölmeleri arasında devamlı bir sıvı ve madde değişiminin olmasına karşın, vücut sıvılarının görece sabitliğinin korunması dikkat çekicidir. Örneğin, vücut sıvı hacimlerinin artmasını ya da azalmasını engellemek için, büyük değişiklikler gösteren sıvı alımı eşit miktarda sıvı atılması yoluyla dikkatle dengelenmelidir.

GÜNLÜK SU ALIMI

Vücuda su alımı başlıca iki kaynaktan olur: (1) doğrudan sıvı olarak veya besinler içerisindeki su halinde günlük toplam 2100 ml kadar ve (2) karbonhidratların oksidasyonu ile vücutta sentez yoluyla günlük 200 ml kadar su vücut sıvısına katılır. Bu mekanizmalarla günlük yaklaşık 2300 ml'lik su alımı sağlanır (**Tablo 25-1**). Bununla birlikte, su alımı kişiler arasında ve hatta aynı kişide farklı günlerde iklime, alışkanlıklara, fiziksel aktivite düzeyine bağlı olarak yüksek oranda değişkenlik gösterir.

GÜNLÜK VÜCUT SUYU KAYBI

Hissedilmeyen Su Kaybı. Bazı su kayıpları tam bir hassaslıkla düzenlenemez. Örneğin, normal şartlar altında, insanlar solunum yollarından buharlaşma ve deriden difüzyon ile sürekli olarak günde 700 ml kadar su kaybederler. Bu kayba *hissedilmeyen su kaybı* denir, zira bilinç düzeyinde farkında olmadığımız halde bütün yaşayan insanlarda devamlı olarak gerçekleşen bir durumdur.

Deri yolu ile olan hissedilmeyen su kaybı terlemeden bağımsız olarak gerçekleşir ve doğuştan ter bezleri olmayan kişilerde bile görülür; deriden difüzyon yolu ile günlük ortalama sıvı kaybı 300-400 ml'dir. Bu kayıp, difüzyonla aşırı sıvı kaybına karşı bir engel oluşturan derinin kolesterolle dolu boynuzsu tabakası tarafından en aza indirilir. Geniş yanıklarda olduğu gibi, boynuzsu tabakanın ortadan kalktığı durumlarda buharlaşma hızı 10 kata kadar artarak günlük 3-5 litreye varabilir. Bu nedenle, yanığı olan kişilerde sıvı kaybını dengelemek için, genellikle intravenöz yoldan, bol miktarda sıvı verilmelidir.

Solunum yolu aracılığı ile hissedilmeyen su kaybı günlük 300 ile 400 ml arasında değişir. Solunum yoluna giren hava, geri atılmadan önce, yaklaşık 47 mm Hg'lık su buharı basıncına ulaşacak şekilde nem ile doyurulur. Solunan havanın buhar basıncı genellikle 47 mm Hg'dan az olduğu için solunumla birlikte akciğerler yoluyla devamlı su kaybı olur. Soğuk havalarda atmosfer havasının su buharı basıncı neredeyse sıfıra düştüğü için, hava sıcaklığı azaldıkça akciğerlerden olan su kaybı daha da artar. Bu durum soğuk havalarda solunum yollarındaki kuruluk hissini açıklar.

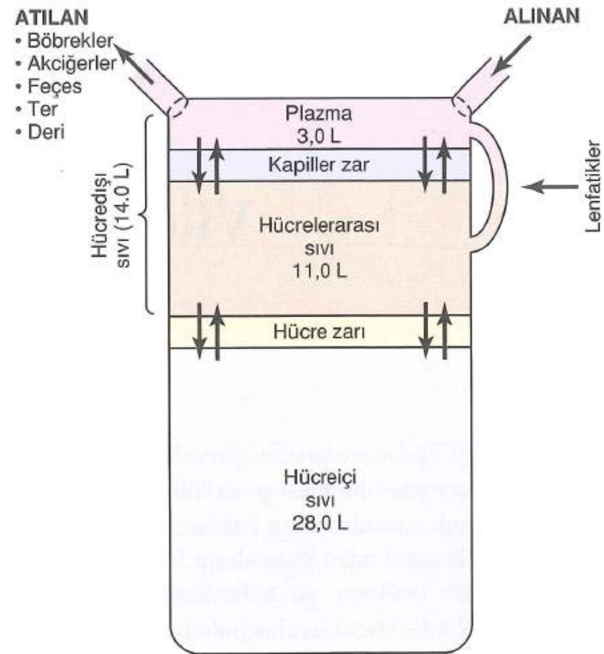
Ter ile Sıvı Kaybı. Terleme ile kaybedilen su miktarı fiziksel aktivite ve ortam sıcaklığına bağlı olarak oldukça değişkendir. Normalde günlük ter miktarı 100 ml kadardır, fakat çok sıcak havada veya ağır egzersiz sırasında ter ile sıvı kaybı bazen saatte 1-2 litreye ulaşabilir. Bölüm 29'da tartışılan susama mekanizmasının uyarılması yoluyla sıvı alımı da artırılamazsa, bu kayıp, vücut sıvılarını hızla tüketebilecektir.

Feçes ile Su Kaybı. Normalde feçes ile çok az miktarda sıvı (100 ml/gün) atılır. Bu kayıp, şiddetli ishali olan kişilerde günde birkaç litreye çıkabilir. Bu nedenle, ağır ishal birkaç gün içinde düzeltilemezse hayatı tehdit edici olabilir.

Böbrekler Yoluyla Su Kaybı. Vücuttan su kaybının kalan bölümü böbreklerle atılan idrarla gerçekleşir. İdrar

Tablo 25-1 Günlük Su Alımı ve Atımı (ml/gün)

	Normal	Uzun Süreli, Ağır Egzersizde
Alım		
İçilen sıvılar	2100	?
Metabolizmadan gelen	200	200
Toplam alınan	2300	?
Atım		
Hissedilmeyen: deri	350	350
Hissedilmeyen: akciğerler	350	650
Ter	100	5000
Feçes	100	100
İdrar	1400	500
Toplam atılan	2300	6600



Şekil 25-1. Başlıca sıvı bölmelerini ve bu bölmeleri ayıran zarları da kapsayan vücut sıvı düzenlenmesinin özeti. Gösterilen değerler ortalama 70 kg'lık bir yetişkin erkek içindir.

atılma hızını çok sayıda mekanizma kontrol eder. Gerçekte, vücutta su alım ve atım dengesi ile çoğu elektrolitlerin alım ve atım dengesi önemli ölçüde bu maddelerin böbrekler yoluyla atılma hızının kontrol altında tutulmasıyla sürdürülür. Örneğin, idrar hacmi dehidrate bir kişide günde 0,5 litre gibi düşük miktarda olabileceği gibi aşırı miktarda su içmiş bir kişide günde 20 litreye varabilir.

Alımdaki bu değişkenlik sodyum, klorür ve potasyum gibi vücuttaki elektrolitlerin pek çoğu için de geçerlidir. Bazı kişilerde günlük sodyum alımı 20 mEq gibi düşük değerlerde seyrederken başkalarında 300-500 mEq gibi yüksek düzeylerde olabilir. Böbrekler, su ve elektrolit atımını bu maddelerin alınan miktarlarını karşılayacak hassaslıkta ayarlama işinin yanında, bazı hastalık hallerinde gözlenen aşırı sıvı ve elektrolit kaybını telafi etme işi ile de yükümlüdür. Bölüm 26'dan 31'e kadar böbreklerin bu dikkate değer işleri yapmalarına olanak sağlayan mekanizmalar tartışılacaktır.

VÜCUT SIVI BÖLMELERİ

Toplam vücut sıvısı başlıca iki bölme arasında dağılmıştır: *hücredışı sıvı* ve *hücreiçi sıvı* (**Şekil 25-1**). Hücredışı sıvı da *hücrelerarası sıvı* ve kan *plazması* olarak ayrılır.

Transselüler sıvı olarak bilinen küçük bir bölme daha vardır. Bu bölme sinovyum, periton, perikard, göziçi boşlukların sıvılar ve beyin omurilik sıvısını içerir; bu sıvının bileşimi bazı hallerde plazmanın veya hücrelararası sıvıların bileşiminden belirgin farklılık gösterse de genellikle hücredışı sıvıların özelleşmiş bir tipi olarak kabul edilir. Bütün transselüler sıvıların toplamı 1-2 litre kadardır.

Yetmiş kg'lık yetişkin bir erkekte toplam vücut suyu vücut ağırlığının yüzde 60'ı veya yaklaşık 42 litredir. Bu oran yaşa, cinsiyete ve şişmanlık derecesine bağlıdır. Kişi yaşlandıkça vücut ağırlığının sıvı yüzdesi giderek azalır. Bu azalma kısmen yaşlanma ile vücut ağırlığındaki yağ yüzdesinin artmasına, dolayısıyla da su oranının azalmasına bağlıdır.

Kadınlar normalde erkeklerden daha fazla vücut yağına sahip olduklarından, tüm vücut suyu vücut ağırlıklarının yüzde 50'si kadardır. Prematür ve yenidoğan bebeklerde toplam vücut suyu oranı vücut ağırlığının yüzde 70-75'i arasındadır. Böylece "ortalama" vücut sıvı bölmelerini tartışırken, bunların yaşa, cinsiyete ve vücut yağının yüzdesine göre değişiklikler gösterdiğini bilmemiz gerekir.

Birçok başka ülkede ortalama vücut ağırlığı (ve yağ kütlesi) son 30 yıl boyunca hızla artış gösterdi. Halen, Birleşik Devletler'de 20 yaşından büyük erkeklerin ortalama vücut ağırlığı 86,4 kg, kadınlarınki de 74,1 kg'dır. Dolayısıyla bu bölümde (ve başka bölümlerde) "ortalama" 70 kg'lık bir erkek için tartışılan verilerin, çoğu insandaki vücut sıvı bölmeleri dikkate alınarak uygun şekilde düzeltilmesine gereksinim vardır.

HÜCREİÇİ SIVI BÖLMESİ

Vücuttaki 42 litre sıvının yaklaşık 28 litresi 100 trilyon hücrenin içinde bulunur ve toplu olarak *hücreiçi sıvı* şeklinde adlandırılır. Böylece "ortalama" bir kişide hücreiçi sıvı toplam vücut ağırlığının yüzde 40 kadarını oluşturur.

Her hücrenin içerisindeki sıvı değişik maddelerin kendine özgü karışımından oluşur, fakat bu maddelerin yoğunluğu bir hücreden diğerine benzerlik gösterir. Gerçekte, en ilkel mikroorganizmalardan insana kadar, farklı hayvanların hücre sıvılarının bileşimi dikkat çekici benzerliktedir. Bu nedenle bütün farklı hücrelerin hücreiçi sıvıları birlikte tek bir büyük sıvı bölmesi olarak kabul edilmektedir.

HÜCREDIŞI SIVI BÖLMESİ

Hücrelerin dışında bulunan sıvıların hepsine birden *hücredışı sıvı* denir. Hep birlikte, bu sıvılar toplam vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur veya 70 kg'lık bir erkekte yaklaşık 14 litre kadardır. Hücredışı sıvının en büyük iki bölmesi, yaklaşık dörtte üçünü (11 litre) oluşturan *hücrelerarası sıvı* ve, yaklaşık 3 litrelik hacmiyle dörtte birlik bölümünü oluşturan *plazma*dır. Plazma kanın hücre içermeyen kısmıdır; kapiller zarının porları aracılığıyla hücrelerarası sıvı ile devamlı madde değişimi yapar. Bu porlar hücrelerarası sıvıdaki proteinler haricindeki maddelerin hemen hepsine oldukça geçirgendir. Böylece, hücredışı sıvılar sürekli olarak birbirine karışır ve bunun sonucu olarak plazma ve hücrelerarası sıvının bileşimi, plazmada daha yüksek yoğunlukta bulunan proteinler dışında aynı gibidir.

KAN HACMİ

Kan, hem hücredışı sıvı (plazmadaki sıvı) hem de hücreiçi sıvı (eritrositler içerisindeki sıvı) içerir. Bununla birlikte, kan başlı başına kendine ait bir bölmenin yani dolaşım sisteminin içerisinde bulunduğundan, ayrı bir sıvı bölmesi olarak ele alınır. Kan hacmi kalp ve dolaşım sisteminin dinamiklerinin kontrolünde özel bir öneme sahiptir.

Yetişkinlerin ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 7'si, yani 5 litre kadardır. Kanın yaklaşık yüzde 60'ı plazma ve yüzde 40'ı eritrositlerden ibarettir, ancak bu oranlar farklı insanlar arasında cinsiyet, ağırlık ve başka etkenlere bağlı olarak kayda değer değişiklikler gösterebilir.

Hematokrit (Sıkıştırılmış Eritrosit Hacmi). Hematokrit, kanın "hematokrit tüpünde" santrifüj edilmesiyle tüpün dibinde hücrelerin sıkıştırılmasıyla ölçülen eritrositlerden ibaret bölümüdür. Eritrositleri bu şekilde tamamen bir araya sıkıştırabilmek mümkün olmadığından hücreler arasında yüzde 3-4 kadar plazma kalır ve gerçek hematokrit değerinin ölçülen değerin yaklaşık yüzde 96'sı kadardır.

Erkeklerde normal hematokrit değeri yaklaşık 0,40 ve kadınlarda 0,36 kadardır. Ağır anemisi olan kişilerde hematokrit, yaşamı ancak zorlukla devam ettirebilecek bir değer olan, 0,10'a kadar düşebilir. Aksine, bazı şartlar altında kişilerde ortaya çıkan aşırı eritrosit üretimi *polisitemi* ile sonuçlanır. Bu kişilerde hematokrit 0,65'e çıkabilir.

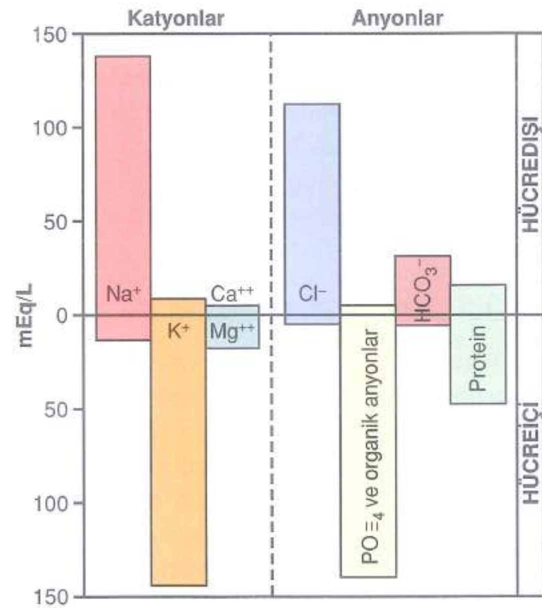
HÜCREDIŞI VE HÜCREİÇİ SIVILARIN BİLEŞENLERİ

Plazmayı ve hücrelerarası sıvıyı kapsayan hücredışı sıvı ile hücreiçi sıvıların bileşimleri **Şekil 25-2**, **Şekil 25-3** ve **Tablo 25-2**'de gösterilerek karşılaştırılmıştır.

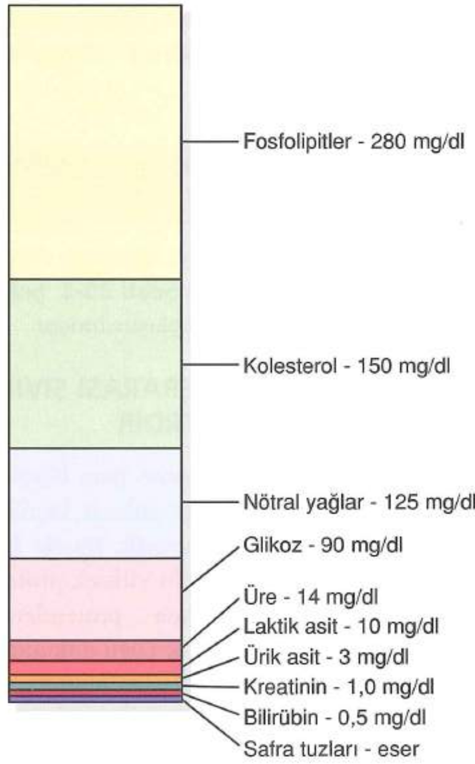
PLAZMANIN VE HÜCRELERARASI SIVININ İYON BİLEŞİMLERİ BENZERDİR

Plazmanın ve hücrelerarası sıvının iyon bileşimleri, birbirlerinden sadece geçirgenliği yüksek kapiller zar ile ayrıldıkları için, birbirine benzerdir. Bu iki bölme arasında en önemli fark plazmadaki yüksek protein yoğunluğudur; kapillerlerin plazma proteinlerine zayıf geçirgenlik göstermesi nedeni ile çoğu dokunun hücrelerarası boşluğuna ancak az miktarda protein sızar.

Donnan etkisi nedeniyle, plazmada pozitif yüklü iyonların (katyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıya göre hafifçe (~ yüzde 2) yüksektir. Plazma proteinleri, net negatif yüke sahip olmaları nedeniyle, sodyum ve potasyum iyonları gibi pozitif yüklü katyonları bağlama eğilimindedir, dolayısıyla plazma proteinleri ile birlikte plazmada bu katyonların ilave miktarları tutulur. Aksine, negatif yüklü iyonların (anyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıda plazmaya oranla hafifçe yüksek olma eğilimindedir, çünkü plazma proteinlerinin negatif yükü negatif



Şekil 25-2. Hücreiçi ve hücredışı sıvıların başlıca anyon ve katyonları. Ca^{++} ve Mg^{++} yoğunlukları bu iki iyonun toplamını yansıtmaktadır. Gösterilen yoğunluklar serbest ve bileşik olarak iyonların tümünü yansıtmaktadır.



Şekil 25-3. Plazmadaki elektrolit dışı maddeler

yüklü anyonları iter. Bununla birlikte, pratikte hücrelerarası sıvının ve plazmanın iyon yoğunluğu eşit gibi kabul edilir.

Yeniden **Şekil 25-2**'ye bakıldığında, plazmayı ve hücrelerarası sıvıyı kapsayan hücredışı sıvının fazla miktarlarda sodyum ve klorür, oldukça fazla miktarda bikarbonat, ancak düşük düzeylerde potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat ve organik asit iyonları içerdiği görülür.

Hücredışı sıvının bileşimi çeşitli mekanizmalarla, fakat özellikle daha sonra tartışılacağı gibi böbrekler tarafından, dikkatli bir şekilde düzenlenir. Bu düzenleme, hücrelerin sürekli olarak kendi işlevlerini uygun şekilde yürütebilmelerini sağlayan en uygun elektrolit ve besin yoğunluğunu içeren bir sıvı ortam içerisinde bulunmalarına olanak verir.

HÜCREİÇİ SIVININ BİLEŞENLERİ

Hücreiçi sıvı hücredışı sıvıdan, suya çok geçirgen olan, fakat vücuttaki elektrolitlerin çoğuna geçirgen olmayan bir hücre zarı ile ayrılmıştır.

Hücredışı sıvının aksine, hücreiçi sıvı sadece az miktarlarda sodyum ve klorür içerirken, hemen hemen hiç kalsiyum iyonu içermez. Bunun yerine, yüksek miktarlarda potasyum ve fosfat ile orta düzeyde magnezyum ve sülfat iyonlarını içerir ki, bunların tümünün hücredışı sıvıdaki yoğunluğu düşüktür. Bunun yanında hücreler – plazmadakinin 4 kat fazlasına kadar – yüksek miktarlarda protein içerirler.

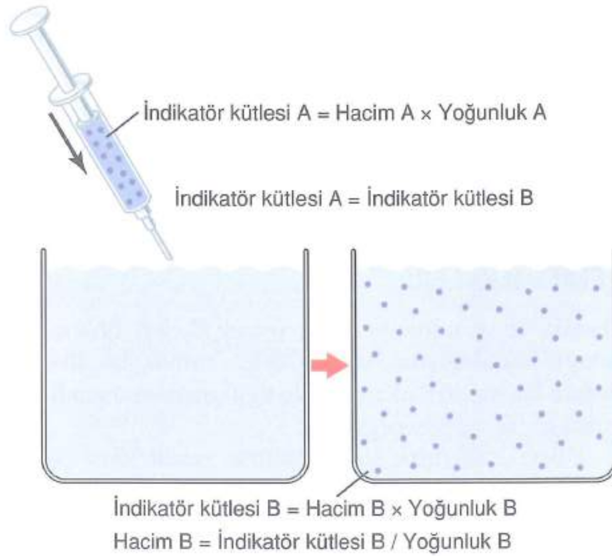
Tablo 25-2 Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılardaki Ozmolar Maddeler

	Plazma (mOsm/ Litre H_2O)	Hücrelerarası (mOsm/Litre H_2O)	Hücreiçi (mOsm/ Litre H_2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{++}	1,3	1,2	0
Mg^+	0,8	0,7	20
Cl^-	106	108	4
$HCO3^-$	24	28,3	10
HPO_4^-, $H_2PO_2^-$	2	2	11
SO_4^-	0,5	0,5	1
Fosfokreatin			45
Karnozin			14
Amino asitler	2	2	8
Kreatin	0,2	0,2	9
Laktat	1,2	1,2	1,5
Adenozin trifosfat			5
Heksoz monofosfat			3,7
Glikoz	5,6	5,6	
Protein	1,2	0,2	4
Üre	4	4	4
Diğerleri	4,8	3,9	10
Toplam mOsm/ Litre	299,8	300,8	301,2
Düzeltilmiş ozmolar aktivite (mOsm/Litre)	282,0	281,0	281,0
37°C'de toplam ozmotik basınç (mm Hg)	5441	5423	5423

ÇEŞİTLİ VÜCUT SIVI BÖLMELERİNDE SIVI HACİMLERİNİN ÖLÇÜMÜ—İNDİKATÖR-SEYRELTME İLKESİ

Vücuttaki bir sıvı bölmesinin hacmi o bölmeye yerleştirilen indikatör bir maddenin, bütün bölme sıvısına yayılmasına izin verilip, seyrelme derecesinin ölçülmesi ile saptanabilir. **Şekil 25-4** bu "indikatör-seyreltme" yöntemi ile bir sıvı bölmesi hacminin hesaplanmasını göstermektedir. Bu yöntem, bir sıvı bölmesinde dağılmış bir maddenin toplam kütlesinin o bölmeye enjekte edilmiş olan kütlesi ile aynı olması anlamına gelen, kütlenin korunması ilkesine dayanmaktadır.

Şekil 25-4'te gösterilen örnekte, az miktarda boya veya başka bir madde bir şırınga ile bir sıvı bölmesine enjekte edilmekte ve o bölmenin her tarafına eşit yoğunlukta dağılmasına izin verilmektedir. Sonra, içerisine yayılmış maddeyi içeren sıvı bölmesinden bir örnek alınır



Şekil 25-4. Sıvı hacimlerinin ölçümü için indikatör-seyreltme yöntemi.

ve madde yoğunluğu kimyasal, fotoelektriksel ya da başka yöntemlerle ölçülür. Şayet bölmeden hiç sızıntı olmamışsa bu bölmedeki toplam madde miktarı (Hacim B x Yoğunluk B) enjekte edilen toplam madde miktarına (Hacim A x Yoğunluk A) eşit olacaktır. Bu eşitliğin basitçe yeniden düzenlenmesi ile bilinmeyen B bölmesinin hacmi aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\text{Hacim B} = \frac{\text{Hacim A x Yoğunluk A}}{\text{Yoğunluk B}}$$

Bu hesaplama için tüm bilinmesi gerekenlerin (1) bölmeye enjekte edilen toplam madde miktarı (eşitlikteki bölünen) ve (2) sıvı bölmesinde yayıldıktan sonraki madde yoğunluğu (bölen) olduğuna dikkat ediniz.

Örneğin, 10 mg/ml boya içeren bir çözeltinin 1 ml'si B bölmesine dağıldığında bölmedeki son yoğunluk 0,01 mg/ml oluyorsa bilinmeyen hacim şu şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Hacim B} = \frac{1\,\text{ml x } 10\,\text{mg/ml}}{0{,}01\,\text{mg/ml}} = 1000\,\text{ml}$$

Bu yöntem, (1) indikatörün tüm bölmede eşit olarak yayıldığı, (2) indikatörün sadece ölçülecek olan sıvı bölmesinde dağıldığı ve (3) indikatörün metabolize olmadığı veya atılmadığı şartlar altında, vücuttaki herhangi bir sıvı bölmesinin hacmini hesaplamak için kullanılabilir. İndikatörün metabolize edildiği ya da atıldığı durumlarda vücuttan kaybedilen indikatör miktarı için düzeltme yapılması gerekir. Farklı vücut sıvılarının her birinin hacmini ölçmede çeşitli maddeler kullanılabilmektedir.

Tablo 25-3 Vücut Sıvı Hacimlerinin Ölçülmesi

Hacim	İndikatörler
Toplam vücut suyu	^3H_2O, ^2H_2O, antipirin
Hücredışı sıvı	^{22}Na, ^{125}I-iotalamat, tiyosülfat, inülin
Hücreiçi sıvı	(Toplam vücut suyu – hücredışı sıvı hacmi şeklinde hesaplanarak)
Plazma hacmi	^{125}I-albümin, Evans mavisi (T-1824)
Kan hacmi	^{51}Cr-işaretli eritrositler ya da kan hacmi = plazma hacmi/(1 – hematokrit) şeklinde hesaplanarak
Hücrelerarası sıvı	(Hücredışı sıvı hacmi – plazma hacmi şeklinde hesaplanarak)

ÖZGÜL VÜCUT SIVI BÖLMELERİNİN HACİMLERİNİN BELİRLENMESİ

Toplam Vücut Suyunun Ölçülmü. Radyoaktif su (trityum, ^3H_2O) veya ağır su (döteryum, ^2H_2O) toplam vücut suyunun ölçümünde kullanılabilir. Suyun bu şekilleri kana enjekte edildikten sonraki birkaç saat içinde toplam vücut suyuyla karışır ve toplam vücut suyunun hesaplanmasında seyreltme ilkesi kullanılabilir (**Tablo 25-3**). Toplam vücut suyunun ölçümünde kullanılan bir başka madde, yağda çok iyi eriyen ve hücre zarlarını hızla geçebilen ve hücreiçi ile hücredışı bölmeler içinde eşit olarak dağılan *antipirin*dir.

Hücredışı Sıvı Hacminin Ölçümü. Hücredışı sıvının hacmi, plazma ve hücrelerarası sıvıda dağılan fakat hücre zarını geçemeyen çeşitli maddelerden herhangi birinin kullanımı ile hesaplanabilir. Radyoaktif sodyum, radyoaktif klorür, radyoaktif iyotalamat, tiyosülfat iyonu ve inülin bu maddelerdendir. Bu maddelerden herhangi biri kana enjekte edildiğinde genellikle 30 ile 60 dakika içerisinde tüm hücredışı sıvıya dağılır. Bununla birlikte, radyoaktif sodyum gibi, bu maddelerden bazıları az miktarlarda hücreler içerisine difüze olabilir. Bu nedenle, gerçek hücredışı sıvı hacmi ölçümü yerine sıklıkla *sodyum alanı* veya *inülin alan*ından söz edilir.

Hücreiçi Hacmin Hesaplanması. Hücreiçi hacim doğrudan ölçülemez. Ancak aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

Hücreiçi hacim =
Toplam vücut suyu – Hücredışı hacim

Plazma Hacminin Ölçümü. Plazma hacmini ölçmek için kapiller zarları kolayca geçemeyen ve enjekte edildikten sonra damar sistemi içerisinde kalan bir madde kullanılmalıdır. Plazma hacminin ölçümünde en yaygın kullanılan maddelerden birisi radyoaktif iyot ile işaretlenmiş serum albüminidir (^{125}I-albümin). Ayrıca *Evans mavisi*

gibi (*T-1824* de denir) yoğun ölçüde plazma proteinlerine bağlanan boyalar da plazma hacminin ölçümünde kullanılabilir.

Hücrelerarası Sıvı Hacminin Hesaplanması. Hücrelerarası sıvı hacmi doğrudan ölçülemez, fakat aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$\text{Hücrelerarası sıvı hacmi} = \text{Hücredışı sıvı hacmi} - \text{Plazma hacmi}$$

Kan Hacminin Ölçümü. Yukarıda tanımlanan yöntemlerle plazma hacmi ölçülüp *hematokrit* (toplam kan hacminin hücrelerden oluşan bölümü) de biliniyorsa, kan hacmi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Toplam kan hacmi} = \frac{\text{Plazma hacmi}}{1 - \text{Hematokrit}}$$

Örneğin, plazma hacminin 3 litre ve hematokritin 0,40 olduğu durumda kan hacmi şu şekilde hesaplanır:

$$\frac{3 \text{ litre}}{1 - 0{,}4} = 5 \text{ Litre}$$

Kan hacmini ölçmenin diğer bir yolu dolaşıma radyoaktif madde ile işaretlenmiş eritrositlerin enjekte edilmesidir. Bunların dolaşıma karışmasından sonra karışmış kan örneğinin radyoaktivitesi ölçülebilir ve toplam kan hacmi indikatör-seyreltme ilkesi kullanılarak hesaplanabilir. Eritrositleri işaretlemede sıklıkla kullanılan bir madde eritrositlere sıkıca bağlanan radyoaktif kromdur (^{51}Cr).

HÜCREİÇİ VE HÜCREDIŞI SIVILAR ARASINDA SIVI DEĞİŞİMİNİN VE OZMOTİK DENGENİN DÜZENLENMESİ

Ağır hastaların tedavisinde sık rastlanan bir problem, hücreiçi ve hücredışı bölmelerden biri veya her ikisinde yeterli sıvıyı koruma güçlüğüdür. Bölüm 16'da ve bu bölümün devamında tartışıldığı gibi, plazma ve hücrelerarası alanda dağılmış olan hücredışı sıvının görece miktarları başlıca kapiller zarlardan suyun hareketini yönlendiren hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetler arasındaki denge ile belirlenir.

Buna karşılık, hücreiçi ve hücredışı bölmeler arasındaki sıvı dağılımı ise başlıca – özellikle sodyum, klorür ve başka elektrolitler gibi – hücre zarları boyunca ozmotik olarak etkili olan daha küçük maddelerce belirlenir. Bunun sebebi, hücre zarlarının suya yüksek düzeyde geçirgen olmasına karşın sodyum ve klorür gibi küçük iyonlara karşı bile görece geçirgen olmayışıdır. Böylece, su hücre zarını hızla geçer ve hücreiçi sıvı hücredışı sıvı ile izotonik olarak kalır.

Takip eden bölümde, hücreiçi ve hücredışı sıvı hacimleri arasındaki karşılıklı ilişkileri ve sıvıların bu iki bölme arasında kaymasına sebep olan ozmotik faktörleri tartışacağız.

OZMOZ VE OZMOTİK BASINCIN TEMEL İLKELERİ

Ozmoz ve ozmotik basıncın temel ilkeleri Bölüm 4'de ortaya konulmuştur. Bu nedenle, burada bu ilkelerin sadece hacim düzenlenmesi ile ilgili olan en önemli yönlerini gözden geçireceğiz.

Hücre zarlarının suda çözünür maddelerin çoğuna görece geçirgen olmadıkları halde, suya fazla geçirgenlik göstermeleri (yani seçici geçirgen olmaları) nedeniyle, zarın bir tarafında madde yoğunluğu yüksek olduğunda su zarı geçerek madde yoğunluğunun yüksek olduğu tarafa doğru difüze olur. Böylece, eğer hücredışı sıvıya sodyum klorür gibi bir çözelti eklenirse, hücre içindeki su, zarın her iki tarafındaki su yoğunluğu eşitlenene dek, hızla hücre zarından difüze olarak hücredışı sıvıya katılır. Aksine, eğer sodyum klorür gibi suda çözünen bir madde hücredışı sıvıdan uzaklaştırılırsa, su hücredışı sıvıdan hücre zarı boyunca ve hücre içine difüze olur. Suyun difüzyon hızına *ozmoz hızı* denir.

Ozmolalite ve Ozmolarite. Bir çözeltinin ozmolal yoğunluğu *suyun kilogramı başına ozmol* olarak ifade edildiğinde *ozmolalite*den söz edilir; bir çözeltinin litresi başına ozmol ise *ozmolarite* şeklinde ifade edilir. Vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde, aralarındaki fark küçük olduğundan, bu iki terim hemen hemen eşanlamlı olarak kullanılabilir. Vücut sıvılarının miktarını kilogram su yerine litre sıvı olarak ifade etmek çoğu zaman daha kolaydır. Bu nedenle, klinikte kullanılan hesaplamaların ve sonraki bazı bölümlerde geçecek hesaplamaların çoğunda ozmolaliteden çok ozmolarite temel alınmıştır.

Bir Çözeltinin Ozmolarite ve Ozmotik Basıncının Hesaplanması. Hücre zarının çözünmüş maddelere geçirgen olmadığı varsayıldığında, van't Hoff yasası kullanılarak bir çözeltinin olası ozmotik basıncı hesaplanabilir.

Örneğin, yüzde 0,9'luk bir sodyum klorür çözeltisinin ozmotik basıncı şu şekilde hesaplanır: Yüzde 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi, 100 ml'sinde 0,9 gram veya 9 gr/L sodyum klorür içeren bir çözeltiyi tarif eder. Sodyum klorürün molekül ağırlığı 58,5 gr/mol olduğundan bu çözeltinin molaritesi 9 gr/L'nin 58,5 gr/mol değerine bölünmesi ile bulunur, yani yaklaşık 0,154 mol/L'dir. Sodyum klorürün her molekülü 2 ozmole eşit olduğu için çözeltinin ozmolaritesi 0,154 x 2, ya da 0,308 Osm/L olur. Yani, bu çözeltinin ozmolaritesi 308 mOsm/L'dir. Dolayısıyla, çözeltinin olası ozmotik basıncı 308 mOsm/L x 19,3 mm Hg/mOsm/L veya 5944 mm Hg olacaktır.

Bu yaklaşık bir hesaplamadır; çünkü iyonlar arası çekim nedeni ile sodyum ve klorür iyonları çözelti içerisinde bağımsız davranamazlar. Bu sapmalar, van't Hoff yasası uyarınca *ozmotik katsayı* denilen düzeltme faktörü kullanılarak tahmini olarak düzeltilebilir. Sodyum klorür için ozmotik katsayı 0,93 civarındadır. Böylece yüzde 0,9'luk sodyum klorür çözeltisinin gerçek ozmolaritesi 308 x 0,93, yani 286 mOsm/L'dir. Pratikte fizyolojik çözeltilerin ozmolaritesi ve ozmotik basınçları tayin edilirken değişik maddelerin ozmotik katsayıları bazen ihmal edilmektedir.

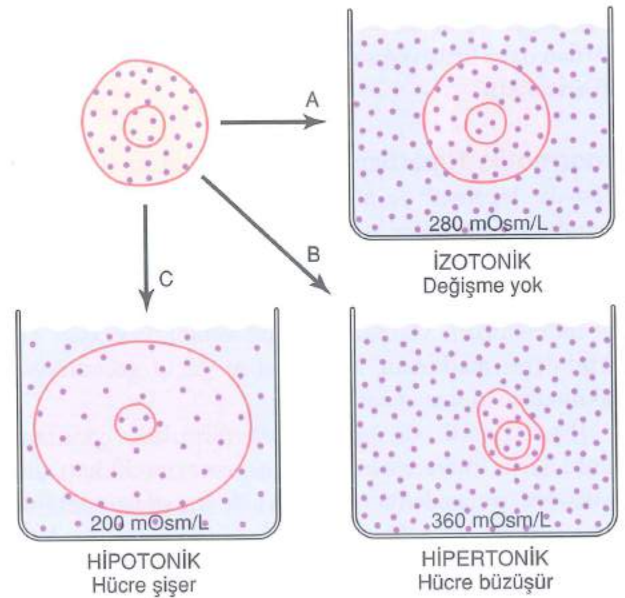
Vücut Sıvılarının Ozmolaritesi. **Tablo 25-2**'ye dönerek plazmada, hücrelerarası ve hücreiçi sıvılarda bulunan ozmotik aktiviteye sahip çeşitli maddelerin yaklaşık ozmolaritelerine dikkat ediniz. Hücrelerarası sıvı ve plazmanın toplam ozmolaritesinin yüzde 80 kadarının sodyum ve klorür iyonlarına bağlı olduğu halde hücreiçi sıvısında toplam ozmolaritenin hemen hemen yarısının potasyum iyonlarına ait olduğuna ve kalanının diğer birçok hücreiçi maddeler arasında paylaşıldığına dikkat ediniz.

Tablo 25-2'de gösterildiği gibi, her üç bölmenin de toplam ozmolaritesi yaklaşık 300 mOsm/L iken, plazmanınki hücrelerarası ve hücreiçi sıvılardan yaklaşık 1 mOsm/L daha yüksektir. Hücrelerarası sıvı ve plazma arasındaki bu küçük fark, Bölüm 16'da tartışıldığı üzere, kapillerlerde kendilerini çevreleyen hücrelerarası aralığa oranla yaklaşık 20 mm Hg daha yüksek bir basınç oluşturan plazma proteinlerinin ozmotik etkisinden kaynaklanır.

Vücut Sıvılarının Düzeltilmiş Ozmolar Aktivitesi. **Tablo 25-2**'nin alt kısmında plazma, hücrelerarası sıvı ve hücreiçi sıvının *düzeltilmiş ozmolar aktiviteleri* gösterilmiştir. Bu düzeltmelerin nedeni, katyon ve anyonların karşılıklı çekim etkileşimlerinin çözeltideki erimiş maddenin ozmotik "etkinliği"nde hafif bir düşüşe neden olabilmesidir.

HÜCREİÇİ VE HÜCREDIŞI SIVILAR ARASINDA OZMOTİK DENGE KORUNMAKTADIR

Hücredışı sıvıdaki çözünmüş madde yoğunluğunda görece küçük değişiklikler ile hücre zarı boyunca büyük ozmotik basınçlar gelişebilir. Daha önce tartışıldığı gibi, *geçici olmayan* (yani hücre zarını geçmeyen) *çözünür* bir maddenin her bir miliozmol yoğunluk farkı için hücre zarına yaklaşık 19,3 mm Hg ozmotik basınç uygulanır. Hücre zarı saf suya maruz kaldığında ve hücreiçi sıvı ozmolaritesi 282 mOsm/L olduğunda hücre zarını etkileyecek olası ozmotik basınç 5400 mm Hg'dan fazla olabilir. Bu, hücreiçi ve hücredışı sıvılar ozmotik dengede olmadığı zaman zardan suyun geçişini zorlayacak olan kuvvetin büyüklüğünü gösterir. Bu kuvvetlerin sonucu olarak, hücredışı sıvıda zardan geçemeyen madde yoğunluğundaki görece küçük değişiklikler, hücre hacminde büyük değişmelere yol açabilir.



Şekil 25-5. İzotonik (*A*), hipertonik (*B*) ve hipotonik (*C*) çözeltilerin hücre hacmi üzerine etkisi.

İzotonik, Hipotonik ve Hipertonik Sıvılar. Hücredışı sıvıdaki hücre zarından geçemeyen maddelerin değişik yoğunluklarının hücre hacmine etkileri **Şekil 25-5**'te gösterilmiştir. Bir hücre, zarı geçemeyen madde yoğunluğu 282 mOsm/L olan bir çözelti içine konulduğunda ne büzüşür ne de şişer, çünkü hücredışı ve hücreiçi sıvılardaki su yoğunluğu eşittir ve maddeler hücreyi terk edemez veya hücreye giremez. Böyle bir çözeltiye, hücrenin ne büzüşmesine ne de şişmesine sebep olduğu için, *izotonik* denir. İzotonik çözeltilere örnek yüzde 0,9'luk sodyum klorür veya yüzde 5'lik glikoz çözeltileridir. Bu çözeltiler klinik uygulamada önemlidir, çünkü hücreiçi ve hücredışı sıvılar arasındaki ozmotik dengeyi bozma tehlikesi olmaksızın kana infüze edilebilirler.

Eğer bir hücre, zarı geçemeyen madde yoğunluğu kendisinden daha düşük (<282 mOsm/L) olan *hipotonik* bir çözelti içine konursa, su hücre içine difüze olarak hücrenin şişmesine yol açar; su, hücreiçi sıvıyı seyrelterek ve hücredışı sıvıyı yoğunlaştırarak her iki sıvı ozmolaritesi yaklaşık aynı olana kadar hücre içine geçmeye devam eder. Yüzde 0,9'dan daha düşük yoğunluktaki sodyum klorür çözeltileri hipotoniktir ve hücrelerin şişmesine sebep olurlar.

Eğer bir hücre, zarı geçemeyen maddelerin yoğunluğunun yüksek olduğu *hipertonik* bir çözelti içine konursa, su hücre dışına geçerek hücreiçi sıvısını yoğunlaştırır ve hücredışı sıvısını seyreltir. Bu durumda, her iki sıvının

yoğunluğu eşitleninceye kadar hücre büzüşür. Yüzde 0,9'dan daha fazla yoğunluktaki sodyum klorür çözeltileri hipertoniktir.

İzoozmotik, Hiperozmotik ve Hipoozmotik Sıvılar. *İzotonik*, *hipotonik* ve *hipertonik* terimleri sıvıların hücre hacminde değişikliğe sebep olup olmamasına işaret eder. Çözeltilerin tonisitesi zardan geçemeyen maddelerin yoğunluğuna bağlıdır. Ancak bazı maddeler hücre zarını geçebilmektedir. Ozmolaritesi hücreninki ile aynı olan çözeltilere, maddenin hücre zarını geçip geçemeyişine bakılmaksızın, *izoozmotik* denir.

Hiperozmotik ve *hipoozmotik* terimleri, çözünmüş maddelerin hücre zarını geçip geçemeyişi dikkate alınmaksızın, normal hücredışı sıvı ile karşılaştırıldığında daha yüksek veya düşük ozmolariteye sahip çözeltileri tanımlar. Üre gibi hücre zarını kolay geçebilen maddeler hücreiçi ve hücredışı sıvılar arasında geçici sıvı hacmi kaymalarına sebep olabilir, fakat yeterli zaman verildiğinde bu maddelerin yoğunluğu iki bölmede eşitlenir ve kararlı koşullarda hücreiçi hacmine çok az etkileri olur.

Hücreiçi ve Hücredışı Sıvılar Arasında Ozmotik Dengeye Hızla Ulaşılır. Sıvının hücre zarından geçişi o kadar hızlı olur ki bu iki bölme arasındaki ozmolarite farkı genellikle saniyeler veya en fazla dakikalar içinde düzeltilir. Suyun hücre zarından bu hızlı hareketi, vücudun tüm hücreiçi ve hücredışı bölmeleri arasında aynı kısa zaman diliminde tam bir dengenin oluşacağı anlamına gelmez. Bunun nedeni, sıvının vücuda genellikle bağırsaklar aracılığı ile girmesi ve tam bir ozmotik denge oluşmadan önce tüm dokulara kan yolu ile taşınması zorunluluğudur. Genel olarak, su içildikten sonra vücudun her tarafında ozmotik dengeye ulaşılması yaklaşık 30 dakika alır.

ANORMAL DURUMLARDA HÜCREDIŞI VE HÜCREİÇİ SIVILARIN HACMİ VE OZMOLALİTESİ

Hücredışı ve hücreiçi hacimlerinde belirgin değişmeye neden olabilen bazı faktörler suyun aşırı alımı ya da böbrekler tarafından tutulması, dehidratasyon, farklı tipte çözeltilerin intravenöz infüzyonu, gastrointestinal kanaldan çok miktarda sıvı kaybı ve terle ya da böbrek yolu ile anormal miktarda sıvı kayıplarıdır.

Aşağıdaki temel prensipler akılda tutulduğunda hem hücreiçi ve hücredışı sıvı hacimlerindeki değişiklikler, hem de başlanması gereken tedavi tipleri hesaplanabilir:

1. *Su hücre zarlarından hızla geçer;* dolayısıyla, bölmelerden birinde oluşan değişikliği takiben birkaç dakika hariç olmak üzere, hücreiçi ve hücredışı sıvılarının ozmolaritesi hemen tamamen birbirine eşit kalır.
2. *Hücre zarları*, sodyum ve klorür gibi, ***birçok çözünür maddeye karşı neredeyse hiç geçirgen değildir;*** dolayısıyla, hücreiçi ve hücredışı sıvılarındaki ozmol sayısı, hücredışı bölmeye çözünmüş madde ilavesi veya kaybı olmadıkça genel olarak sabit kalır.

Bu temel prensipleri akılda tutarak farklı anormal sıvı koşullarının hücredışı ve hücreiçi sıvıların hacim ve ozmolaritesi üzerine etkilerini irdeleyebiliriz.

HÜCREDIŞI SIVISINA İZOTONİK TUZ ÇÖZELTİSİ EKLENMESİNİN ETKİLERİ

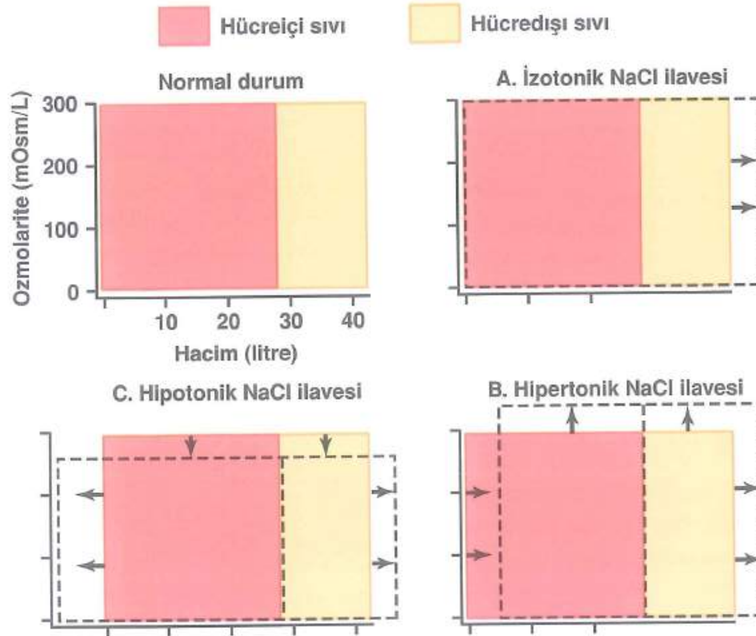
Eğer hücredışı sıvı bölmesine *izotonik* tuz çözeltisi ilave edilirse bu bölmenin ozmolaritesi değişmez; bu nedenle, hücre zarları boyunca ozmoz gerçekleşmez. Tek etki hücredışı sıvı hacminin artışıdır (**Şekil 25-6A**). Hücre zarı sodyum klorüre gerçekte hiç geçirgen değilmiş gibi davrandığı için sodyum ve klorür büyük oranda hücredışı sıvıda kalır.

Eğer hücredışı sıvısına *hipertonik* bir çözelti ilave edilirse hücredışı ozmolarite artar ve hücre içindeki suyun hücredışı bölmeye ozmozuna neden olur (**Şekil 25-6B**'ye bakınız). Yine ilave edilen sodyum klorürün hemen tamamı hücredışı bölmede kalır ve ozmotik dengeyi sağlamak amacı ile hücrelerden hücredışı aralığa sıvı difüzyonu olur. Net etki, hücredışı hacimde (ilave edilen sıvı hacminden daha fazla) artış, hücreiçi hacimde azalma ve her iki bölmenin ozmolaritesinde yükselmedir.

Eğer hücredışı sıvısına *hipotonik* bir çözelti ilave edilirse, hücredışı sıvı ozmolaritesi düşer ve hücredışı suyunun bir kısmı, hücreiçi ile hücredışı bölmelerin ozmolaritesi aynı olana kadar, hücre içine difüze olur (**Şekil 25-6C**'ye bakınız). Hipotonik sıvı ilavesi ile hem hücreiçi hem de hücredışı sıvı hacimleri, hücreiçi hacim daha fazla olmak üzere, artmış olur.

Hipertonik Tuz Çözeltisi İnfüzyonundan Sonra Sıvı Kaymaları ve Ozmolaritelerin Hesaplanması. Farklı çözeltilerin infüzyonunun hücredışı ve hücreiçi sıvı hacimlerinde ve ozmolaritelerinde ortaya çıkaracağı ardışık etkileri hesaplayabiliriz. Örneğin, başlangıç plazma ozmolaritesi 280 mOsm/L olan 70 kg ağırlığında bir hastanın hücredışı sıvı bölmesine yüzde 3'lük hipertonik sodyum klorür çözeltisinden 2 litre infüze edildiğinde, ozmotik denge kurulduktan sonra hücreiçi ve hücredışı sıvı hacim ve ozmolariteleri nasıl olacaktır?

İlk basamak, hacim, yoğunluk ve toplam miliozmol içeriği yönünden her bölmenin başlangıç koşullarını hesap etmektir. Hücredışı sıvı hacminin vücut ağırlığının yüzde 20'si ve hücreiçi sıvı hacminin vücut ağırlığının



Şekil 25-6. Ozmotik dengeye ulaşıldıktan sonra hücredışı sıvıya izotonik, hipotonik ve hipertonik çözelti ilavesinin etkisi. Normal durum düz çizgiler ile belirtilmiş, normalden kaymalar gölgeli alanlar şeklinde gösterilmiştir. Hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmelerinin hacimleri şekillerin yatay ekseninde, bu bölmelerin ozmolariteleri ise dikey eksende gösterilmiştir.

yüzde 40'ı olduğu varsayılarak aşağıda verilen hacim ve yoğunluklar hesaplanabilir:

Başamak 1. Başlangıç Koşulları

	Hacim (litre)	Yoğunluk (mOsm/L)	Toplam (mOsm)
Hücredışı sıvı	14	280	3.920
Hücreiçi sıvı	28	280	7.840
Toplam vücut sıvısı	42	280	11.760

Sonra, 2 litre yüzde 3'lük sodyum klorür eklenmesi ile hücredışı sıvısına ilave edilen toplam miliozmolü hesaplıyoruz. Yüzde 3'lük sodyum klorür çözeltisinin anlamı 3 gr/100 ml veya litrede 30 gr sodyum klorür varlığıdır. Sodyum klorürün molekül ağırlığı yaklaşık 58,5 gr/mol olduğundan, çözeltinin litresinde yaklaşık 0,5128 mol sodyum klorür var demektir. İki litre için bu değer 1,0256 mol sodyum klorür olacaktır. Bir mol sodyum klorür yaklaşık 2 ozmole eşit olduğundan (sodyum klorürün her molünde 2 ozmotik aktif parçacık vardır) bu çözeltiden 2 litrelik bir ilavenin net etkisi hücredışı sıvısına 2051 miliozmol sodyum klorür eklemektir.

İkinci basamakta, hücredışı sıvısına 2 litre hacimle birlikte 2051 miliozmol sodyum klorür ilave etmenin ani etkisini hesaplıyoruz. *Hücreiçi sıvı* yoğunluğunda ve hacminde bir değişiklik olmayacak ve ozmotik denge de olmayacaktır. Halbuki *hücredışı sıvı*, 2051 miliozmol çözünmüş madde ilavesiyle birlikte toplam 5791 miliozmole ulaşacaktır. Hücredışı bölmenin şimdiki hacminin 16 litreye çıkmış olması nedeniyle, yoğunluğu da 5.719 miliozmolün 16 litrelik hacme bölünmesiyle hesaplanabilir ki, bu da 373 mOsm/L eder. Böylece, çözeltinin eklenmesinin hemen sonrasında aşağıdaki değerler ortaya çıkacaktır.

Başamak 2. İki Litre Yüzde 3'lük Sodyum Klorür Eklenmesinin Ani Etkisi

	Hacim (litre)	Yoğunluk (mOsm/L)	Toplam (mOsm)
Hücredışı sıvı	16	373	5971
Hücreiçi sıvı	28	280	7840
Toplam vücut sıvısı	44	Denge yok	13811

Üçüncü basamakta, ozmotik denge oluşmasının birkaç dakika sonrasındaki hacim ve yoğunlukları hesaplıyoruz. Bu durumda hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmelerindeki yoğunluklar eşitlenmiş olacaktır ve toplam vücut sıvısı ozmolaritesi olan 13.811 mOsm'ün, şimdi 44 litre olan, toplam vücut sıvı hacmine bölünmesi ile hesaplanabilir. Bu da 313,9 mOsm/L'lik bir yoğunluk demektir. Böylece, ozmotik denge oluştuktan sonra bütün vücut sıvı bölmelerindeki sıvı yoğunlukları bu değer ile aynı olacaktır. Bundan sonra, vücuttan çözünmüş madde veya su kaybı olmadığını ve hücrenin içine ya da dışına sodyum klorür hareketi olmadığını varsayarak, hücreiçi ve hücredışı bölme hacimlerini hesaplayabiliriz. Hücreiçi sıvı hacmi, hücreiçi sıvısının toplam miliozmolünün (7840) yoğunluğa (313,9 mOsm/L) bölünmesi ile 24,98 litre olarak hesaplanır. Hücredışı sıvı hacmi, hücredışı sıvısındaki toplam miliozmolün (5971) yoğunluğa (313,9 mOsm/L)

bölünmesi ile 19,02 litre olarak saptanır. Yine vurgulamak gerekirse, bu hesaplamalar hücredışı sıvıya eklenen sodyum klorürün orada kaldığı ve hücre içine girmediği varsayımına dayanır.

Başamak 3. İki Litre Yüzde 3'lük Sodyum Klorür Eklenmesinin Ozmotik Dengelenme Sonrasında Etkisi

	Hacim (litre)	Yoğunluk (mOsm/L)	Toplam (mOsm)
Hücredışı sıvı	19,02	313,9	5.971
Hücreiçi sıvı	24,98	313,9	7.840
Toplam vücut sıvısı	44	313,9	13.811

Bu örnekten görüleceği gibi 2 litrelik bir hipertonik sodyum klorür çözeltisi ilavesi hücredışı sıvı hacminde 5 litreden fazla bir artışa neden olurken hücreiçi sıvı hacmini de neredeyse 3 litre *azaltır*.

Hücreiçi ve hücredışı sıvıların hacim ve ozmolaritelerindeki değişikliklerin bu yöntemle hesaplanması, gerçekte sıvı hacmi düzenlenmesi ile ilgili hemen her klinik probleme uygulanabilir. Hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmeleri arasındaki ozmotik dengenin matematiksel yönünün anlaşılması hemen bütün vücut sıvısı anormalliklerinin ve tedavilerinin anlaşılması için gerekli olduğundan, okur böyle hesaplamalara aşina olmalıdır.

BESLENME AMACI İLE UYGULANAN GLİKOZ VE DİĞER ÇÖZELTİLER

Başka türlü yeterli besin alamayacak durumda olan kişilerde beslenmeyi sağlamak için damar yolu ile verilen birçok çözelti tipi vardır. Glikoz çözeltileri yaygın bir şekilde kullanılırken, daha az olarak da amino asit ve homojenize edilmiş yağ çözeltileri kullanılmaktadır. Bu çözeltiler verileceği zaman içerdikleri ozmotik aktif madde yoğunluğu genellikle izotonik değere yakın hale getirilir ya da vücut sıvılarının ozmotik dengesini bozmayacak şekilde yavaş uygulanırlar.

Glikoz veya diğer besinler metabolize olduktan sonra, özellikle ilave sıvı da alınmışsa, geriye fazla su kalır. Normalde böbrekler bu suyu seyreltik bir idrar şeklinde atarlar. Bu nedenle net sonuç vücuda sadece besinlerin ilavesi şeklindedir.

İzoozmotik değere yakın olan yüzde 5'lik glikoz çözeltisi dehidratasyon tedavisinde sıklıkla kullanılır. Çözelti izoozmotik olduğu için, saf suyun infüzyonu ile ortaya çıkabileceği gibi, eritrositlerde şişmeye neden olmadan damar yoluyla infüze edilebilir. Çözeltideki glikoz hızla hücrelerin içine taşınarak metabolize edildiği için, yüzde 5'lik glikoz çözeltisi hücredışı sıvının ozmolaritesini düşürerek dehidratasyona bağlı hücredışı sıvı ozmolaritesindeki artışı düzeltmeye yardımcı olur.

SIVI HACMİNİN DÜZENLENMESİNDE KLİNİK BOZUKLUKLAR: HİPONATREMİ VE HİPERNATREMİ

Hastanın sıvı durumunun değerlendirilmesinde klinisyenin kolayca ulaşabileceği bir ölçüm plazma sodyum yoğunluğudur. Plazma ozmolaritesi rutin olarak ölçülmez, fakat sodyum ve bununla ilişkili anyonlar (başlıca klorür) hücredışı sıvıdaki çözünmüş maddelerin yüzde 90'dan fazlasını oluşturduğu için, plazma sodyum yoğunluğu birçok koşulda plazma ozmolaritesinin akılcı bir göstergesidir. Plazma sodyum yoğunluğu normal değerinin (yaklaşık 142 mEq/L) birkaç miliekivalan altına düştüğünde kişide *hiponatremi* olduğu söylenir. Plazma sodyum yoğunluğu normalin üzerine çıktığında kişide *hipernatremi* olduğundan söz edilir.

HİPONATREMİ NEDENLERİ: SU FAZLALIĞI VEYA SODYUM KAYBI

Plazma sodyum yoğunluğunun azalması hücredışı sıvıdan sodyum klorür kaybı veya hücredışı sıvıya aşırı su ilavesi sonucu olabilir (**Tablo 25-4**). Başlıca sodyum klorür kaybı genellikle *hiponatremi ve dehidratasyon* ile sonuçlanır ve hücredışı sıvı hacminde azalma ile birliktedir. Sodyum klorür kaybı nedeni ile hiponatremi yapan koşullar arasında *ishal ve kusma* yer alır. Böbreklerin sodyum tutma yeteneğini baskılayan *diüretiklerin aşırı kullanımı* ve sodyum kaybettirici bazı tip böbrek hastalıkları da orta derecede hiponatremi nedeni olabilir. Son olarak,

Tablo 25-4 Vücut Sıvı Hacminin Düzenlenmesinde Anormallikler: Hiponatremi ve Hipernatremi

Anormallik	Sebep	Plazma Na^+ Yoğunluğu	Hücredışı Sıvı Hacmi	Hücreiçi Sıvı Hacmi
Hiponatremi-dehidratasyon	Adrenal yetmezlik; aşırı diüretik kullanımı	↓	↓	↑
Hiponatremi-aşırı hidratasyon	Fazla miktarda ADH (UADHS); bronkojenik tümörler	↓	↑	↑
Hipernatremi-dehidratasyon	Diyabetes insipidus; aşırı terleme	↑	↓	↓
Hipernatremi-aşırı hidratasyon	Cushing hastalığı; primer aldosteronizm	↑	↑	↓

ADH, antidiüretik hormon; UADHS, uygunsuz ADH salınımı sendromu.

aldosteron hormonu salgısının azalmasından ileri gelen *Addison hastalığı* böbreklerin sodyum geriemilim yeteneğini bozar ve orta derecede bir hiponatremiye sebep olabilir.

Hiponatremi, hücredışı sıvıdaki sodyum yoğunluğunu seyrelten aşırı su birikimi ile birlikte de görülebilir ki bu durumda bir *hiponatremi-aşırı hidratasyon*dan söz edilir. Örneğin, böbrek tübüllerinden fazla su geriemilimine neden olan *aşırı antidiüretik hormon salgılanması* hiponatremi ve aşırı hidrasyona yol açabilir.

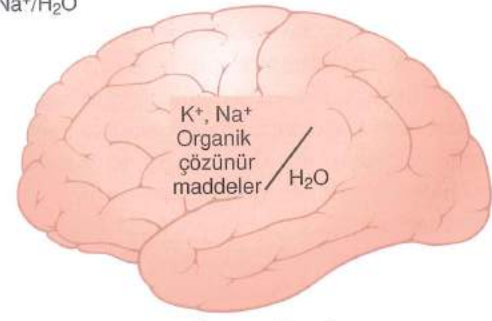
HİPONATREMİNİN SONUÇLARI: HÜCRE ŞİŞMESİ

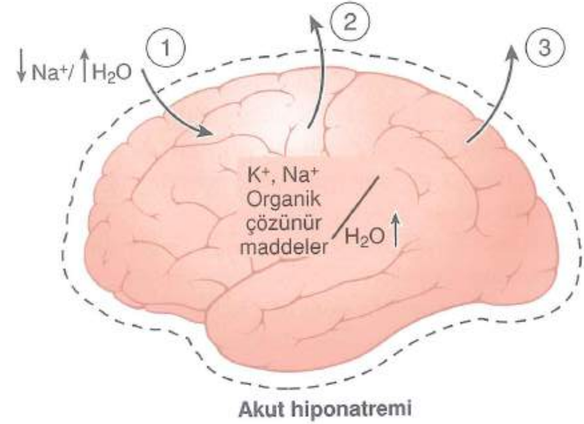
Hiponatremi nedeniyle hücre hacminde ortaya çıkan hızlı değişimler, özellikle beyin olmak üzere, doku ve organ işlevlerinde önemli etkilere yol açabilir. Örneğin, plazma sodyum yoğunluğundaki hızlı bir düşüş beyin hücrelerinde ödem ve baş ağrısı, bulantı, halsizlik ve algılama bozukluğu gibi birtakım nörolojik belirtilere neden olabilir. Plazma sodyum yoğunluğu hızlı şekilde 115-120 mmol/L'ye kadar düşerse oluşan beyin ödemi, nöbet, koma, kalıcı beyin hasarı ve ölüme yol açabilir. Kafatasının sert yapısından dolayı beyin hacmi, aşağı boyun bölgesine doğru zorlanmadan (*fıtıklaşma*) yüzde 10'dan fazla genişleyemez ve bu durum kalıcı beyin hasarına ve ölüme neden olabilir.

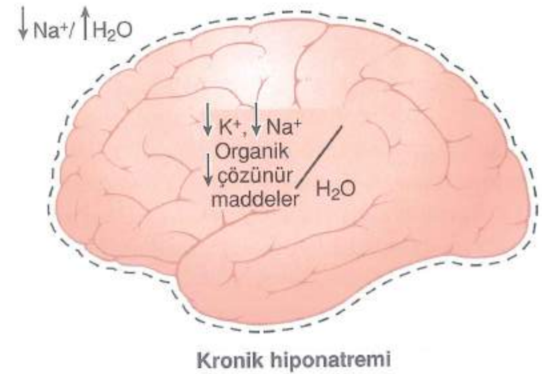
Hiponatremi birkaç güne yayılan daha yavaş bir süreçte gelişirse, beyin ve başka dokular buna sodyum, klorür, potasyum ve glutamat gibi organik çözünür maddeleri hücrelerin içinden hücredışı bölmeye taşıyarak cevap verir. Bu cevap suyun hücrelerin içine ozmotik akışını ve dokuların şişmesini hafifletir (**Şekil 25-7**).

Bununla birlikte, yavaş gelişen hiponatremi süresince çözünür maddelerin hücrelerin içinden taşınması, hiponatreminin hızlı düzeltilmesi halinde beyni hasara hassas hale getirir. Hiponatreminin düzeltilmesi amacıyla hipertonik çözeltilerin çok hızlı verilmesi, beyin hücrelerinin kaybettiği çözünür maddeleri geri kazanma kabiliyetini aşmasına ve *demiyelinizasyon*, yani miyelin kılıfının kaybı, ile birlikte giden nöronların ozmotik hasarına yol açabilir. Nöronların bu ozmotik demiyelinizasyon hasarından kaçınmak için, kronik hiponatreminin düzeltilmesini 24 saatte 10-12 mmol/L ve 48 saatte 18 mmol/L'den az olacak şekilde sınırlandırmak gereklidir. Bu yavaş düzeltme hızı beyne kronik hiponatremiye adaptasyon sonucu kaybettiği ozmollerini geri kazanma olanağı verir.

Klinikte hiponatremi en yaygın görülen elektrolit bozukluğu olup yatan hastaların %15-25 kadarında ortaya çıkabilmektedir.







Şekil 25-7. Hiponatremi sırasında beyin hücre hacminin düzenlenmesi. Na^+ kaybı ya da aşırı H_2O nedeniyle oluşmuş akut hiponatremi sırasında H_2O hücre içine difüze olur (1) ve beyin dokusu şişer (kesikli çizgiler ile gösterilmiştir). Bu durum Na^+, K^+ ve organik çözünür maddelerin hücre dışına taşınmasını uyarır (2), bu da suyun hücre dışına difüzyona neden olur (3). Kronik hiponatremide beynin şişmesi hücrelerden çözünmüş maddelerin taşınması ile hafifletilmiştir.

HİPERNATREMİ NEDENLERİ: SU KAYBI VEYA SODYUM FAZLALIĞI

Ozmolaritede artışa da yol açan yüksek plazma sodyum yoğunluğu, hücredışı sıvısından su kaybı sonucu sodyum iyonlarının yoğunlaşmasına veya hücredışı sıvısındaki fazla miktarda sodyuma bağlı olabilir. Temel olarak hücredışı sıvısından su kaybı *hipernatremi ve dehidratasyon* ile sonuçlanır. Bu durum, böbreklerin suyu koruması için gerekli olan, antidiüretik hormon salgısı yetersizliğinde ortaya çıkabilir. Antidiüretik hormon eksikliği sonucu böbrekler fazla miktarda seyreltik idrar çıkararak (*"santral" diyabetes insipidus* olarak bilinen bozukluk) dehidratasyona ve hücredışı sıvısında sodyum klorür yoğunluğunun artmasına neden olurlar. Bazı belirli tipteki

böbrek hastalıklarında böbrekler antidiüretik hormona cevap veremeyerek *"nefrojenik" diyabetes insipidus* tipine neden olurlar. Hipernatreminin, hücredışı sıvı hacminde azalma ile birlikte seyreden, daha yaygın nedenlerinden biri, uzun süreli ağır egzersiz sırasındaki terleme ile de meydana gelebilen, su alımının su kaybından daha az olduğu hallerde görülen dehidratasyondur.

Hipernatremi hücredışı sıvıya fazla miktarda sodyum klorür ilavesi sonucu da oluşabilir. Bu sıklıkla *hipernatremi-aşırı hidratasyonla* sonuçlanır, çünkü aşırı hücredışı sodyum klorür varlığı genellikle böbrekler tarafından bir miktar su tutulması ile birliktedir. Örneğin, *sodyum tutucu hormon aldosteronun aşırı salgılanması* hafif dereceli bir hipernatremi ve aşırı hidratasyona sebep olabilir. Hipernatreminin artık şiddetli olmamasının nedeni, artmış aldosteron salgısının neden olduğu sodyum tutulmasının antidiüretik hormon salgısını da uyarması ve böbreklerden aynı zamanda daha büyük miktarlarda su geriemilimine de neden olmasıdır.

Dolayısıyla, plazma sodyum yoğunluğunun anormalliklerinin analizinde ve uygun tedaviye karar vermede, öncelikle anormalliğin sodyum kaybına veya kazancına mı, yoksa su kaybına veya kazancına mı dayandığının belirlenmesi gerekir.

HİPERNATREMİNİN SONUÇLARI: HÜCRE BÜZÜŞMESİ

Hipernatremi hiponatremiye göre çok daha az yaygındır ve ağır belirtiler genellikle sadece plazma sodyum yoğunluğunun 158-160 mmol/L'nin üzerine çıktığı hızlı ve büyük artışlarında ortaya çıkar. Bunun bir nedeni hipernatreminin şiddetli bir susama hissi oluşturması ve antidiüretik hormon salgısını uyarmasıdır ki, her iki durum, Bölüm 29'da da tartışıldığı gibi, plazma ve hücredışı sıvısını büyük sodyum artışlarından korumaktadır. Bununla birlikte, hipotalamus lezyonları nedeniyle susama duyusu bozulmuş hastalarda, yeterince su alamayan bebeklerde, zihinsel durumları değişime uğramış yaşlı hastalarda veya diyabetes insipidusu olan şahıslarda da ağır hipernatremi ortaya çıkabilir.

Hipernatreminin düzeltilmesi hipoozmotik sodyum klorür ya da dekstroz çözeltileri verilerek sağlanabilir. Bununla birlikte, plazma sodyum yoğunluğu kronik olarak artmış olan hastalarda hipernatremiyi yavaş düzeltmek mantıklı bir tedbir olacaktır, çünkü hipernatremi aynı zamanda hücreyi hacim değişikliklerinden koruyan savunma mekanizmalarını uyarmaktadır. Bu savunma mekanizmaları hiponatremide ortaya çıkanlara karşıt yöndedir ve hücreiçi sodyumunun ve başka çözünür maddelerin yoğunluğunu artırmaya dayanır.

ÖDEM: DOKULARDA AŞIRI SIVI

Vücut dokularında fazla sıvı bulunmasına ödem denir. Çoğu durumda, ödem başlıca hücredışı sıvı bölmesinde oluşur, fakat hücreiçi sıvıları da kapsayabilir.

HÜCREİÇİ ÖDEM

Özellikle hücreiçi şişmeye neden olmaya eğilimli üç durum vardır: (1) önceden tartışıldığı üzere hiponatremi; (2) dokuların metabolik sistemlerinin baskılanması; ve (3) hücrelerde besin eksikliği. Örneğin, dokulara gelen kan akımı azaldığı zaman oksijen ve besinlerin ulaşımı da azalır. Eğer kan akımı normal doku metabolizmasını devam ettiremeyecek düzeyde azalırsa hücre zarının iyon pompaları baskılanır. İyon pompaları baskılanırsa, normalde hücre içine sızan sodyum iyonları artık hücre dışına pompalanamaz ve aşırı miktardaki hücreiçi sodyum iyonları suyun hücre içine ozmozuna neden olur. Bazen bu bir doku bölgesinde, örneğin iskemik bir bacağın tümünde bile, hücreiçi hacmini normalin iki ila üç misli artırabilir. Hücreiçi hacminde böyle bir artışın ortaya çıkması genellikle doku ölümünün başlangıcıdır.

Hücreiçi ödem, inflamasyonlu dokularda da ortaya çıkabilir. İnflamasyon genellikle hücre zarı geçirgenliğini artırarak sodyumun ve başka iyonların hücre içine difüzyonuna ve takiben suyun hücre içine ozmozuna izin verir.

HÜCREDIŞI ÖDEM

Hücredışı sıvı ödemi hücredışı alanlarda aşırı sıvı biriktiği zaman meydana gelir. Hücredışı ödemin iki genel sebebi vardır: (1) plazmadan hücrelerarası aralığa kapillerler yoluyla normalden fazla sıvı sızması ve (2) sıklıkla *lenfödem* olarak da anılan, lenfatiklerin hücrelerarası bölmedeki sıvıyı tekrar kana döndürmelerindeki yetersizlik. Hücrelerarası sıvı birikiminin en yaygın klinik nedeni kapillerlerden aşırı sıvı filtrasyonudur.

Kapiller Filtrasyonu Artırabilen Faktörler

Aşırı kapiller filtrasyonun nedenini anlamak için, Bölüm 16'da tartışılmış olan, kapiller sıvı filtrasyonunun belirleyicilerini tekrar gözden geçirmekte yarar vardır. Matematiksel olarak kapiller filtrasyon hızı şu şekilde ifade edilebilir:

$$\text{Filtrasyon} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if})$$

Bu formülde, K_f kapiller filtrasyon katsayısı (kapillerlerin geçirgenlik ve yüzey alanının katkısı), P_c kapiller hidrostatik basınç, P_{if} hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncı, π_c kapiller plazma kolloid ozmotik basıncı ve π_{if} hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncıdır. Bu eşitlikten görülebileceği gibi, *aşağıdaki değişikliklerden herhangi biri kapiller filtrasyon hızını artırabilir*:

- Artmış kapiller filtrasyon katsayısı
- Artmış kapiller hidrostatik basınç
- Azalmış plazma kolloid ozmotik basıncı

Lenfödem—Lenf Damarlarının Sıvı ve Proteini Kana Geri Döndürmedeki Yetersizliği

Lenfatik işlev lenf damarlarının tıkanmasına ya da kaybına bağlı olarak büyük oranda bozulduğunda ödem özellikle ciddileşir, çünkü hücrelerarasına sızmış olan plazma proteinlerinin başka bir uzaklaştırılma yolu yoktur. Protein yoğunluğunun artışı hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncını artırır, bu da daha fazla sıvıyı kapillerlerin dışına çeker.

Mikroskopik, ipliksi solucanlar olan *filarya nematodlarının* (*Wuchereria bancrofti*) enfeksiyonunda olduğu gibi, lenf bezlerinin enfeksiyonları ile oluşan lenf akımı tıkanıklıkları özellikle şiddetli seyredebilir. Yetişkin solucanlar insan lenf sisteminde yaşar ve kişiden kişiye sivrisineklerle yayılır. Filarya enfeksiyonu olan insanlar ağır lenfödem ve *elefantiyaz* sorunu yaşayabilir ve erkekler, *hidrosel* de denilen, skrotumun şişmesi ile karşılaşabilir. Lenfatik filaryaz Asya, Afrika, Batı Pasifik ve Karayipler ile Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde tropikal ve subtropikal alanlarda bulunan 80 ülkede 120 milyondan fazla insanı etkilemektedir.

Kişilerde lenfödem ayrıca belirli bazı kanser tiplerinde veya lenf damarlarının çıkarıldığı ya da tıkandığı cerrahi işlemlerden sonra da ortaya çıkabilir. Örneğin, radikal mastektomi sırasında çok sayıda lenf damarı çıkarılır, bu da meme ve kol bölgelerinden sıvının uzaklaştırılmasını bozarak ödeme ve doku aralıklarının şişmesine yol açar. Bu tip cerrahiden sonra, az sayıda lenf damarı zamanla yeniden gelişeceği için, hücrelerarası ödem genellikle geçicidir.

HÜCREDIŞI ÖDEMİN NEDENLERİNİN ÖZETİ

Çok sayıda koşul, kapillerlerden anormal miktarda sıvı sızmasına yol açarak veya lenfatiklerin hücrelerarasındaki sıvıyı dolaşıma geri kazandırmasını engelleyerek hücrelerarası aralıkta sıvı birikimine neden olabilir. Aşağıdaki liste hücredışı ödeme sebep olabilen bu iki tip anormalliğin bir kısmını kapsamaktadır:

I. Artmış kapiller basınç
  A. Böbreklerden aşırı su ve tuz tutulması
    1. Akut veya kronik böbrek yetmezliği
    2. Mineralokortikoid fazlalığı
  B. Yüksek venöz basınç ve venlerde daralma
    1. Kalp yetmezliği
    2. Venöz tıkanma
    3. Ven pompalarının yetmezliği
      (a) Kasların paralizisi
      (b) Vücut bölümlerinin hareketsizliği
      (c) Ven kapaklarının yetmezliği
  C. Azalmış arteriyol direnci
    1. Vücut sıcaklığının aşırı artışı
    2. Sempatik sinir sistemi yetmezliği
    3. Damar genişletici ilaçlar

II. Azalmış plazma proteinleri
  A. İdrarla protein kaybı (nefrotik sendrom)
  B. Deri bütünlüğünün kaybolduğu bölgelerden protein kaybı
    1. Yanıklar
    2. Yaralar
  C. Protein yapım bozukluğu
    1. Karaciğer hastalığı (örn., siroz)
    2. Ciddi protein veya kalori malnütrisyonu

III. Artmış kapiller geçirgenlik
  A. Histamin ve diğer bağışıklık ürünlerinin serbestlenmesine yol açan bağışıklık reaksiyonları
  B. Toksinler
  C. Bakteriyel enfeksiyonlar
  D. Özellikle C vitamini olmak üzere vitamin eksikliği
  E. Uzun süreli iskemi
  F. Yanıklar

IV. Tıkanmış lenf dönüşü
  A. Kanser
  B. Enfeksiyonlar (örn., filaria nematodları)
  C. Cerrahi
  D. Lenf damarlarının doğuştan yokluğu veya anormalliği

Kalp Yetmezliğinin Neden Olduğu Ödem. Ödemin en ciddi ve yaygın sebeplerinden biri kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliğinde kalp venlerden gelen kanı arterlere normal olarak pompalamakta yetersiz kalır; bu da venöz ve kapiller basıncın yükselmesine ve kapiller filtrasyonun artışına sebep olur. Ek olarak, arter basıncı düşmeye eğilim gösterir, bu da böbreklerden su ve tuz atımını azaltır ve ödemin daha da artmasına neden olur. Ayrıca, kalp yetmezliği olan kişilerde böbreklere giden kan akımını azalır, bu azalmış kan akımı renin salgısına, bu da anjiyotensin II oluşumunda ve aldosteron salgılanmasında artışa neden olur ki, her ikisi de böbreklerden ilave su ve tuz geriemilimine yol açar. Böylece, tedavi edilmeyen kalp yetmezliği olan kişilerde bütün bu faktörler birlikte etki ederek ciddi bir yaygın hücredışı ödeme sebep olurlar.

Sol kalp yetmezliği olan fakat kalbin sağ tarafında önemli bir yetmezliği bulunmayan hastalarda kan, kalbin sağ tarafı aracılığıyla, akciğerlere normal şekilde pompalanır fakat pulmoner venlerden kalbin sol tarafına kolaylıkla alınamaz, çünkü kalbin bu tarafı çok zayıflamıştır. Sonuç olarak, pulmoner kapiller basıncı dâhil olmak üzere bütün akciğer damarlarında basınç normalin üzerine çıkarak ciddi ve hayatı tehdit eden akciğer ödemine yol açar. Tedavi edilmediğinde akciğerlerde sıvı birikimi hızla ilerleyerek birkaç saat içerisinde ölüme neden olabilir.

Böbreklerden Azalmış Su ve Tuz Atılmasının Neden Olduğu Ödem. Kana eklenen sodyum klorürün büyük kısmı hücredışı bölmede kalır ve sadece çok küçük bir miktarı hücrelere girer. Bu nedenle, idrarla tuz ve su atılmasını bozan böbrek hastalıklarında fazla miktarda

sodyum klorür ve su hücredışı sıvıya ilave olur. Bu tuz ve suyun çoğu kandan hücrelerarası boşluklara sızar, ancak bir kısmı kanda kalır. Bu durumun başlıca etkileri (1) hücrelerarası sıvı hacminde yaygın artış (hücredışı ödem) ve (2) Bölüm 19'da açıklandığı gibi artmış kan hacmine bağlı hipertansiyondur. Örneğin, böbrek glomerüllerinin inflamasyona bağlı olarak hasarlandığı ve uygun miktarda sıvı filtrasyonunda yetersiz kaldığı akut glomerülonefritli çocuklarda ciddi hücredışı sıvı ödemi de gelişir; ödem ile birlikte genellikle ağır hipertansiyon gelişir.

Plazma Proteinlerinde Azalmanın Neden Olduğu Ödem. Normal miktarda protein üretiminde yetmezlik veya plazmadan protein kaçağı, plazma kolloid ozmotik basıncında düşmeye neden olur. Bu durum bütün vücutta kapiller filtrasyonun artmasına ve hücredışı ödeme yol açar.

Plazma protein yoğunluğunda azalmanın en önemli nedenlerden biri, *nefrotik sendrom* olarak bilinen, belirli böbrek hastalıklarında görülen idrarla protein kaybıdır. Böbrek hastalıklarının birçok tipi böbrek glomerül zarlarını hasara uğratarak plazma proteinlerini sızdırır hale gelmelerine ve sıklıkla bu proteinlerin fazla miktarda idrara geçmesine sebep olur. Bu kayıp vücudun protein sentezleme yeteneğini aştığı zaman plazma protein yoğunluğunda bir azalma ortaya çıkar. Plazma protein yoğunluğu 2,5 gr/100 ml altına düştüğü zaman ciddi yaygın ödem meydana gelir.

Karaciğer sirozu, plazma protein yoğunluğunda azalmaya neden olan başka bir durumdur. Siroz, karaciğer parenkim hücreleri boyunca geniş çapta fibröz doku gelişmesi demektir. Bunun bir sonucu, bu hücrelerden yeterli plazma proteini üretiminin bozulmasıyla plazma kolloid ozmotik basıncının düşmesi ve bu duruma eşlik eden yaygın ödemdir.

Karaciğer sirozunun ödeme neden olmasının bir başka yolu, portal ven kanını taşıyan damarların, genel dolaşıma boşalmadan önce, karaciğerden geçerken fibröz doku tarafından basıya uğramasıdır. Portal ven kanı akışındaki bu blok, gastrointestinal bölge boyunca kapiller hidrostatik basıncı yükseltir ve plazmadan karın içi alana sıvı filtrasyonunu daha da artırır. Bu durum oluştuğunda, azalmış plazma protein yoğunluğu ve yüksek portal kapiller basıncın birleşik etkisi ile büyük miktarlarda sıvı ve protein karın içi boşluğunda birikir, yani *assit* denilen durum gelişir.

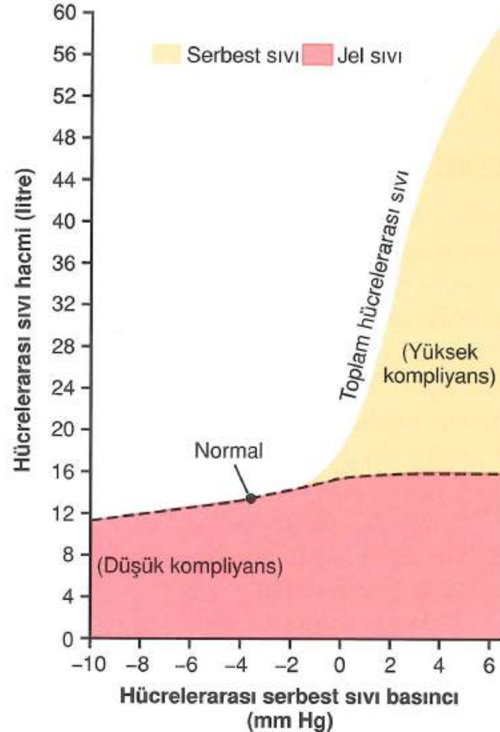
NORMALDE ÖDEMİ ENGELLEYEN GÜVENLİK FAKTÖRLERİ

Birçok bozukluk ödeme neden olabilse de, genel olarak ciddi bir ödemin gelişebilmesi için anormalliğin de ciddi olması gerekir. Ciddi anormallik gerekliliğinin nedeni, üç önemli emniyet faktörünün hücrelerarası boşluklarda aşırı sıvı birikimini engellemesidir: (1) hücrelerarası sıvının basıncı negatif basınç aralığında iken hücrelerarası kompliyansın düşük olması, (2) lenf akımının 10 ile 50 kat artma yeteneğinin olması ve (3) kapiller filtrasyon arttıkça hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncını düşüren hücrelerarası sıvı protein yoğunluğunun "yıkanarak uzaklaştırılması".

Negatif Basınç Aralığında Bulunan Hücrelerarası Boşluğun Düşük Kompliyansının Sağladığı Güvenlik Faktörü

Bölüm 16'da, vücudun gevşek derialtı dokusunun çoğunda hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncının atmosfer basıncının hafifçe altında, ortalama -3 mm Hg civarında, olduğu belirtilmişti. Dokulardaki bu hafif emme gücü dokuları bir arada tutmaya yardım eder. **Şekil 25-8**'de, hayvan çalışmalarından insana uyarlanmış olarak, farklı düzeylerdeki hücrelararası sıvı basınçları ile hücrelararası sıvı hacimleri arasındaki yaklaşık ilişkiler görülmektedir. **Şekil 25-8**'de, hücrelerarası sıvı basıncı negatif aralıkta kaldığı sürece, hücrelerarası sıvı hacmindeki küçük değişikliklerin hidrostatik basınçta görece büyük değişikliklerle ilişkili oluşuna dikkat ediniz. Dolayısıyla, negatif basınç aralığında dokuların *kompliyansı*, yani her milimetre cıva basınç değişikliği başına yanıt olarak gelişen hacim değişikliği, düşüktür.

Negatif basınç aralığında dokuların düşük kompliyansı ödem oluşmasına karşı nasıl emniyet faktörü olarak



Şekil 25-8. Deri gibi gevşek dokularda, toplam hacim, serbest sıvı hacmi ve jel sıvı hacmini kapsayan hücrelerarası sıvının hacmi ile hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı arasındaki ilişki. Önemli miktarlarda serbest sıvının sadece hücrelerarası sıvı basıncı pozitifleştiğinde oluştuğuna dikkat ediniz. (*Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial Fluid Pressure. Physiol Rev 51:527, 1971' den değiştirilmiştir.*)

etki eder? Bu sorunun yanıtını vermek için daha önce tartışılmış olan kapiller filtrasyonun belirleyicilerini hatırlamak gerekir. Hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı arttığı zaman, bu artmış basınç kapiller filtrasyonun daha fazla olmasına karşı koymaya eğilim gösterir. Dolayısıyla, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı negatif aralıkta olduğu sürece hücrelerarası sıvının hacmindeki küçük artışlar hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncında görece büyük artışa neden olarak daha fazla sıvının dokulara filtrasyonuna karşı koyar.

Normal hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı -3 mm Hg olduğundan, dokular içinde fazla miktarda sıvı birikmeye başlayabilmesi için hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı 3 mm Hg kadar artmış olmalıdır. Bu nedenle, ödeme karşı emniyet faktörü, hücrelerarası sıvı basıncındaki yaklaşık 3 mm Hg'lık değişikliktir.

Hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı 0 mm Hg'nın üzerine çıktığında dokunun kompliyansı belirgin şekilde artar ve hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncındaki görece küçük ilave artışlar dokularda büyük miktarlarda sıvının birikmesine olanak sağlar. Böylece, pozitif doku basınçları aralığında, dokulardaki büyük kompliyans artışı nedeniyle, ödeme karşı koyan bu emniyet faktörü kaybolur.

Hücrelerarası Sıvı Birikiminin Önlenmesinde Hücrelerarası Jelin Önemi. **Şekil 25-8**'de, negatif hücrelerarası sıvı basıncına sahip normal dokularda aslında hücrelerarası sıvının hemen tamamının jel halinde olduğuna dikkat ediniz. Yani sıvı, birkaç yüz mikrometreden daha geniş çaptaki bir alanda hemen hiç "serbest" sıvı bırakmayacak şekilde, bir proteoglikan ağına bağlıdır. Jelin önemi, trilyonlarca proteoglikan lifinin "fırçamsı çıkıntı"larının engellemesi ile sıvının dokular boyunca kolayca *akmasını* önlemesidir. Ayrıca, hücrelerarası sıvının basıncı çok negatif değerlere düştüğünde, proteoglikan liflerinin oluşturduğu ağın baskıya karşı elastik bir direnç göstermesi nedeniyle, jel pek fazla daralmaz. Negatif sıvı basıncı aralığında, emme basıncının birkaç milimetre cıva negatiflikte ya da 10-20 mm Hg negatif olmasından bağımsız olarak, hücrelerarası sıvının hacmi çok fazla değişmez. Başka bir deyişle, negatif basınç aralığında dokuların kompliyansı çok düşüktür.

Tersine, hücrelerarası sıvının basıncı pozitif basınç aralığına çıktığı zaman, dokularda çok fazla miktarlarda *serbest sıvı* birikimi oluşur. Bu basınç aralığında, dokuların kompliyansı hidrostatik basınçtaki görece küçük ilave artışlarla büyük miktarlarda sıvının birikimine izin verir. Biriken ilave sıvının çoğu "serbest sıvı"dır, çünkü proteoglikan liflerinin fırçamsı çıkıntılarını birbirinden uzaklaştırır. Dolayısıyla sıvı doku aralıkları boyunca serbestçe akabilir, çünkü jel halinde değildir. Bu durumda oluşan ödeme *gode bırakan ödem* denir; çünkü parmakla dokuya basıldığında sıvı basılan bölgenin dışına itilir. Parmak kaldırıldığı zaman, çevre dokulardan sıvı bu bölgeye geri dönünceye kadar, birkaç saniye süreyle deride bir çukur kalır. Bu ödem tipi, hücrelerarasının değil hücrenin şiştiği veya hücrelerarası sıvının fibrinojen ile pıhtılaşarak doku aralarında serbestçe hareket edemediği hallerdeki *gode bırakmayan ödem*den ayrılır.

Proteoglikan Liflerinin Hücreler İçin "Yer Açıcı" Olarak ve Dokulara Sıvının Hızlı Akımını Önlemede Önemi. Proteoglikan liflerinin, hücrelerarası alandaki çok daha geniş kollajen lifleri ile birlikte, hücrelerin arasında bir "yer açıcı" gibi davranır. Besin maddeleri ve iyonlar hücre zarından kolaylıkla difüze olamaz; bu nedenle, hücrelerin arasında yeterli mesafe olmadan, kan kapillerleri ile birbirinden belirli uzaklıkta yerleşmiş bulunan hücreler arasında bu besinlerin, elektrolitlerin ve hücresel atık ürünlerin değişimi hızla gerçekleştirilemez.

Proteoglikan lifler aynı zamanda sıvının dokular arasında çok kolay akmasını önler. Eğer proteoglikan lifler olmasaydı, kişinin basitçe ayağa kalkma şeklindeki eylemi büyük miktarda hücrelerarası sıvının vücudun üst kısmından vücudun alt kısmına doğru akmasına neden olacaktı. Ödemde olduğu gibi hücrelerarasında çok fazla sıvı biriktiği zaman, bu fazla sıvı, sıvının hücrelerarasında kolayca akmasına izin veren geniş kanallar oluşturur. Bu yüzden bacaklarda şiddetli ödem meydana geldiğinde, ödem sıvısı basitçe bacakların yükseltilmesiyle sıklıkla azaltılabilir.

Yoğun proteoglikan liflerinin varlığında sıvı dokular boyunca kolayca akmadığı halde, sıvı içerisindeki farklı maddeler dokular boyunca kendi normal difüzyon yeteneklerinin en az yüzde 95'i oranında kolaylıkla difüze olabilmektedir. Dolayısıyla, olağan olarak hücrelere besinlerin difüzyonuna ve hücrelerden atık ürünlerin uzaklaştırılmasına hücrelerarası proteoglikan liflerinin olumsuz etkisi olmaz.

Ödeme Karşı Güvenlik Faktörü Olarak Lenf Akımının Artışı

Lenfatik sistemin başlıca görevlerinden biri kapillerlerden hücrelerarasına filtre olan sıvıyı ve proteinleri dolaşıma döndürmektir. Filtre edilen proteinler ve sıvı sürekli olarak kana geri döndürülmeseydi plazma hacmi hızla azalırdı ve hücrelerarası ödem oluşurdu.

Lenfatikler ödeme karşı güvenlik faktörü olarak etki ederler, çünkü dokularda sıvı birikmeye başladığı zaman lenf akımı 10 ila 50 kat artabilir. Lenf akımındaki bu artış, lenfatiklerin, artmış kapiller filtrasyona yanıt olarak, filtre olan fazla miktarda sıvıyı ve proteinleri uzaklaştırmasına olanak sağlar ve hücrelerarası basıncın pozitif basınç aralığına yükselmesini önler. Artmış lenfatik akımın sağladığı güvenik faktörünün 7 mm Hg civarında olduğu hesaplanmıştır.

Ödeme Karşı Güvenlik Faktörü Olarak Hücrelerarası Sıvıdan Proteinlerin "Yıkanması"

Hücrelerarasına fazla miktarda sıvı filtre olduğu zaman hücrelerarası sıvı basıncı yükselerek lenf akımının

artmasına sebep olur. Dokuların çoğunda lenf akımı arttığında hücrelerarası protein yoğunluğu azalır, çünkü uzaklaştırılan protein miktarı kapillerlerden dışarı filtre edilebilenden fazladır; bu olayın nedeni kapillerlerin lenf damarlarına oranla proteinlere görece geçirgen olmayışıdır. Bundan dolayı, lenf akımı artarken proteinler hücrelerarası sıvıdan "yıkanarak uzaklaştırılmış" olur.

Proteinler tarafından oluşturulan hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncı sıvıyı kapillerlerden dışarı doğru çekme eğilimi gösterdiğinden, hücrelerarası sıvının proteinlerinin azaltılması kapillerler boyunca etki eden net filtrasyon kuvvetini düşürür ve daha fazla sıvı birikimini önleyici etki gösterir. Bu etkinin sağladığı güvenlik faktörünün yaklaşık 7 mm Hg olduğu hesaplanmıştır.

ÖDEMİ ÖNLEYEN GÜVENLİK FAKTÖRLERİNİN ÖZETİ

Ödeme karşı tüm bu güvenlik faktörlerini bir araya getirdiğimizde aşağıdaki çıkarımları buluruz:

1. Negatif basınç aralığında düşük doku kompliyansının sebep olduğu güvenlik faktörü yaklaşık 3 mm Hg'dır.
2. Lenf akımı artışının neden olduğu güvenlik faktörü yaklaşık 7 mm Hg'dır.
3. Hücrelerarası alandan proteinlerin yıkanarak uzaklaştırılmasına bağlı güvenlik faktörü yaklaşık 7 mm Hg'dır.

Böylece, ödeme karşı toplam güvenlik faktörü 17 mm Hg kadardır. Bunun anlamı, belirgin bir ödem oluşabilmesi için, çevresel dokulardaki kapiller basıncın teorik olarak 17 mm Hg civarında artması veya normal değerinin yaklaşık iki katı yükselmesi gerekir.

VÜCUDUN "POTANSİYEL BOŞLUKLARI"NDAKİ SIVILAR

"Potansiyel boşluklar" için bazı örnekler plevra boşluğu, perikard boşluğu, periton boşluğu ve eklem boşlukları ile bursaları kapsayan sinovyal boşluklardır. Gerçekte bütün bu potansiyel boşlukların, sadece arada ince bir sıvı tabakası bulunmak üzere, neredeyse birbirleriyle temas halinde olan yüzeyleri vardır ve bu yüzeyler birbiri üzerinde kayar. Kaymayı kolaylaştırmak için yüzeyler proteinli kıvamlı bir sıvı ile kayganlaştırılır.

Kapillerler ile Potansiyel Boşluklar Arasında Sıvı Değişimi Olur. Potansiyel boşlukların yüzey zarı genellikle sıvıların, elektrolitlerin, hatta proteinlerin geçişine karşı anlamlı bir direnç göstermez ve bu maddelerin tümü boşluklar ile çevredeki hücrelerarası sıvı arasında her iki yönde oldukça kolay hareket ederler. Bu nedenle, her potansiyel boşluk gerçekte geniş bir doku aralığıdır. Bunun sonucu olarak, potansiyel boşluğa bitişik kapillerlerdeki sıvı sadece hücrelerarası sıvıya değil potansiyel boşluğa da difüze olur.

Lenf Damarları Potansiyel Boşluklardaki Proteinleri Boşaltır. Potansiyel boşluklarda proteinler, tüm vücuttaki hücrelerarası boşluklardaki protein birikimine benzer şekilde, kapillerlerden sızma sebebiyle toplanır. Bu proteinin lenfatikler veya başka kanallar aracılığı ile uzaklaştırılarak dolaşıma döndürülmesi gerekir. Her potansiyel boşluk doğrudan veya dolaylı olarak lenf damarları ile bağlantılıdır. Plevra boşluğu ve periton boşluğunda olduğu gibi, bazen büyük lenf damarları doğrudan bu boşluklardan başlamaktadır.

Potansiyel Boşluklardaki Ödem Sıvısına "Efüzyon" Denir. Potansiyel boşluklara bitişik deri altı dokularda ödem oluştuğu zaman, ödem sıvısı genellikle potansiyel boşlukta da toplanır; bu sıvı *efüzyon* olarak adlandırılır. Böylece lenf tıkanması veya aşırı kapiller filtrasyonuna neden olabilen pek çok anormallikten herhangi birisi, hücrelerarası alandaki ödem ile aynı yolla efüzyona sebep olabilir. Karın boşluğu efüzyon sıvısı toplanmasına özellikle yatkındır ve bu durumda efüzyona *assit* denir. Ciddi olgularda 20 litre veya daha fazla *assit* sıvısı birikebilir.

Plevra boşluğu, perikard boşluğu ve eklem boşlukları gibi diğer potansiyel boşluklar yaygın ödem durumlarında ciddi bir şekilde şişebilir. Ayrıca, bu boşluklardan birinde yaralanma ya da bölgesel bir enfeksiyon sıklıkla lenf drenajını engeller ve yalnız o boşlukta şişmeye neden olur.

Plevra boşluğunda sıvı değişiminin dinamiği Bölüm 39'da ayrıntılı biçimde tartışılmıştır. Buradaki dinamikler diğer potansiyel boşluklar için de genel bir örnek oluşturur. Ödemin bulunmadığı koşullarda tüm potansiyel boşluklardaki normal sıvı basıncı, gevşek ciltaltı dokusunda olduğu gibi *negatiftir* (atmosfer basıncının altında). Örneğin, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı plevra boşluğunda -7 ile -8 mm Hg, eklem boşluklarında -3 ile -5 mm Hg ve perikard boşluğunda -5 ile -6 mm Hg aralığı civarındadır.

Kaynaklar

Adrogué HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol 23:1140, 2012.

Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol Sci 9:214, 1994.

Berl T: An elderly patient with chronic hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 8:469, 2013.

Bhave G, Neilson EG: Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol 22:2166, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Parasites: lymphatic filariasis. Available at www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/index.html/.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. Kidney Int 83:563, 2013.

Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis. Physiol Rev 82:673, 2002.

Lindner G, Funk GC: Hypernatremia in critically ill patients. J Crit Care 28:216.e11, 2013.

Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al: Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. Am J Med 125:134, 2012.

Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts. Ann N Y Acad Sci 1131:75, 2008.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Planas-Paz L, Lammert E: Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. Cell Mol Life Sci 70:4341, 2013.

Sam R, Feizi I: Understanding hypernatremia. Am J Nephrol 36:97, 2012.

Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D: Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? Nat Rev Nephrol 9:37, 2013.

Sterns RH, Hix JK, Silver SM: Management of hyponatremia in the ICU. Chest 144:672, 2013.

Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS: Edema: diagnosis and management. Am Fam Physician 88:102, 2013.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 126(10 Suppl 1):S1, 2013.



BÖLÜM 26

ÜNİTE V

Boşaltım Sistemi: İşlevsel Anatomi ve Böbreklerde İdrar Oluşumu

BÖBREKLERİN ÇOKLU İŞLEVİ

Çoğumuz böbreklerin önemli fonksiyonlarından birinin vücudu dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan kurtarma olduğunu biliriz. Oldukça kritik olan ikinci görev, vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektir. Suyun ve bütün elektrolitlerin vücuda giren (sindirim kanalı veya metabolik yapıma bağlı) ve vücuttan uzaklaştırılan (atılan veya metabolik tüketime bağlı) miktarları arasındaki denge, önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanır. Böbreklerin bu düzenleyici görevi, hücrelerin değişik aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri için gerekli çevrenin sabit tutulmasını sağlar.

Böbrekler, en önemli görevlerini plazmayı filtre ederek ve filtrattan vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Son olarak, böbrekler gerekli maddeleri kana geri döndürürken istenmeyen maddeleri idrarla atarak filtrattan ve dolayısı ile kandan "temizlerler".

Her ne kadar bu bölüm ve sonraki birkaç bölüm daha çok böbreklerden su, elektrolit ve metabolik atık ürünlerin atımının kontrolü üzerine yoğunlaşmışsa da böbrekler aşağıdakiler dahil pek çok görevi yürütmektedir:

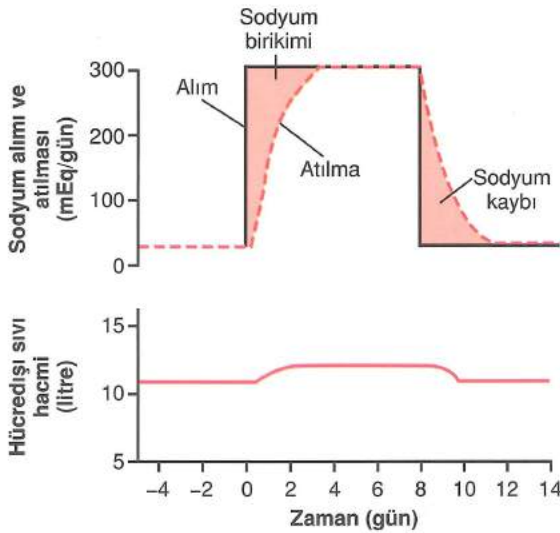
- Yabancı maddelerin ve metabolik atıkların atılması
- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Vücut sıvılarının ozmolalitesinin ve elektrolit konsantrasyonunun düzenlenmesi
- Arteryel kan basıncının düzenlenmesi
- Asit - baz dengesinin düzenlenmesi
- Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması
- Glikoneojenez

Yabancı Kimyasal Maddelerin ve Metabolik Atık Ürünlerinin, İlaçların ve Hormon Metabolitlerinin Atılması. Böbreklerin başlıca amacı vücudun artık ihtiyacının kalmadığı metabolizma atık ürünlerini uzaklaştırmaktır. Bu ürünler üre (amino asitlerin metabolizmasından), kreatinin (kas kreatininden), ürik asit (nükleik asitlerden), hemoglobin yıkımının son ürünleri (bilirübin gibi) ve değişik hormon metabolitlerini içermektedir. Bu yıkım ürünleri, yapıldıkları kadar çabuk organizmadan uzaklaştırılmalıdır. Böbrekler aynı zamanda toksinlerin çoğunu ve organizmada yapılan veya dışarıdan alınan pestisit, ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi diğer yabancı maddeleri de atar.

Su ve Elektrolit Dengesinin Düzenlenmesi. Homeostazın devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır. Eğer alınan, atılanı aşarsa o maddenin vücuttaki miktarı artar. Eğer alınan atılandan az ise o maddenin vücuttaki miktarı azalır. Çeşitli fizyolojik veya fizyopatolojik durumlarda alım ve renal atılıma bağlı olarak su ve elektrolitlerde geçici (veya döngüsel) dengesizlikler olabilmesine rağmen, yaşamın devamlılığı su ve elektrolit dengesinin düzeltilmesini gerektirir.

Suyun ve birçok elektrolitin alınması, genellikle kişinin yeme ve içme alışkanlıkları tarafından yönlendirilir ve böbrekler tarafından bunların atım hızının, değişik maddelerin alınışına göre ayarlanmasını gerektirir. **Şekil 26-1**, sodyum alımında 30 mEq/gün gibi düşük değerden 300 mEq/gün gibi yüksek miktara çıkan 10 misli ani artışa böbreklerin cevabını göstermektedir. Sodyum alınmasının artışından sonraki 2-3 gün içinde böbrekten atılması da 300 mEq/gün civarına yükselir ve böylece alınan ile atılan arasında denge yeniden kurulur. Ancak böbreğin fazla sodyum alınmasına 2-3 günlük uyumu sırasında, hücredışı sıvıda hafif artış yapacak orta dereceli bir sodyum birikimi olur ve bu durum böbreklerin sodyum atımını artırmaları için gerekli işareti veren hormon değişikliklerinin ve diğer dengeleyici cevapların tetiğini çeker.

Böbreklerin sodyum atımını, sodyum alınmasındaki değişikliğe yanıt olarak değiştirme yetenekleri çok fazladır. Deneysel çalışmalar, birçok kişide, plazma sodyum konsantrasyonunda ya da hücredışı sıvı hacminde hafif değişikliklerle, sodyum alımının 1500 mEq/gün'e kadar çıkarılabileceğini (normalden 10 kat fazla) ve 10 mEq/gün'e kadar azaltılabileceğini (normalden 10 kat az) göstermiştir. Bu olay aynı zamanda su için ve klorür, potasyum, kalsiyum, hidrojen, magnezyum ve fosfat gibi diğer elekrolitlerin çoğu için de doğrudur. Gelecek bir-



Şekil 26-1. Sodyum alımında 10 misli artışın (30'dan 300 mEq/gün'e artış) idrarla sodyum çıkarılmasına ve hücredışı sıvı hacmine etkisi. Taranmış kısımlar alınan ile atılan sodyum arasındaki farktan hesaplanan net sodyum birikimi veya kaybını temsil etmektedir.

kaç bölümde böbreklerin bu hayranlık verici homeostaz taktiklerini uygulamasına izin veren özel mekanizmaları tartışacağız.

Arter Basıncının Düzenlenmesi. Bölüm 19'da anlatıldığı gibi böbrekler değişken miktarda suyu ve sodyumu atarak uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde baskın rol oynarlar. Ayrıca böbrekler vazoaktif ürünlerin (örneğin, anjiyotensin II) yapımına neden olan hormonları ve vazoaktif faktörleri veya maddeleri (örneğin, *renin*) salgılayarak, kısa süreli arter basıncı düzenlenmesine de katkıda bulunurlar.

Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi. Böbrekler asit atarak ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğerler ve vücut sıvılarındaki tamponlar ile birlikte asit-baz düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Böbrekler proteinlerin metabolizması sırasında oluşan sülfürik asit ve fosforik asit gibi bazı asit tiplerini uzaklaştıran tek organdır.

Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi. Böbrekler Bölüm 33'de değinildiği gibi, kemik iliğindeki *hemopoietik kök hücreler*den eritrosit yapımını uyaran *eritropoietini* salgılarlar. Böbreklerden eritropoietin salgılanmasında hipoksi önemli bir uyarandır. Normal şartlarda dolaşımdaki eritropoietinin hemen tümünden böbrekler sorumludur. Ağır böbrek hastalığı olanlarda veya böbrekleri çıkarılmış ve hemodiyalize alınan hastalarda eritropoietin yapımının azalması sonucu ağır anemi gelişir.

1,25-Dihidroksi Vitamin D_3 Yapımının Düzenlenmesi. Böbrekler bu vitaminin "1'inci pozisyonuna" bir hidroksil ilave ederek vitamin D'nin aktif şeklini, 1,25-dihidroksi vitamin D_3'ü (*kalsitriyol*) yaparlar. Kalsitriyol kemiklerde normal kalsiyum birikimi ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi için gereklidir. Bölüm 80'de belirtildiği gibi, kalsitriyol, kalsiyum ve fosfat düzenlenmesinde önemli rol oynar.

Glikoz Sentezi. Böbrekler uzun süreli açlık esnasında amino asitlerden ve diğer öncüllerden *glikoneojenez* denen işlemle glikoz sentezler. Uzun süreli açlık dönemleri esnasında böbreklerin kana glikoz ilave etme kapasitesi karaciğerinki ile yarışır.

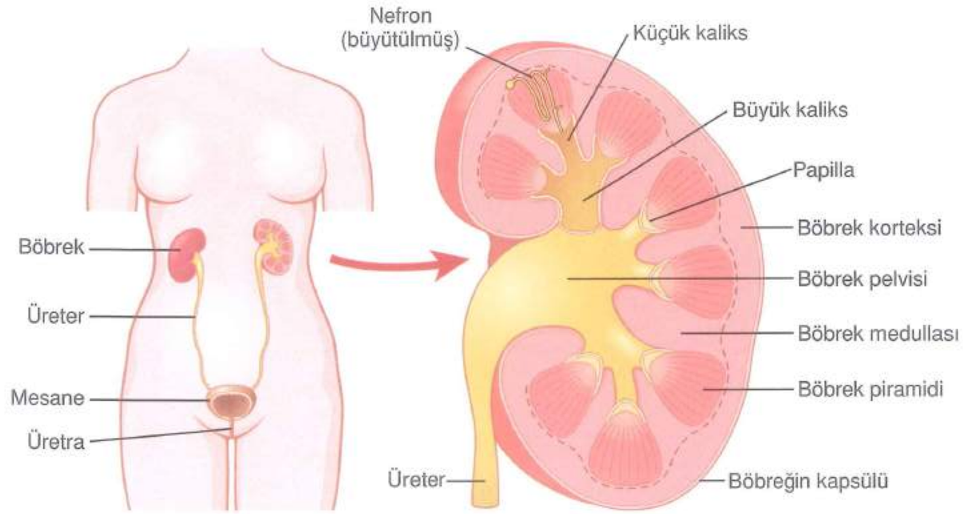
Kronik böbrek hastalıklarında veya akut böbrek yetmezliğinde bu homeostaz fonksiyonları bozulur ve vücut sıvı hacminde ve bileşiminde ciddi bozukluklar çabucak ortaya çıkar. Tam böbrek yetmezliğinde eğer vücut sıvı ve elektrolit dengelerini kısmen düzeltmek için hemodiyaliz gibi klinik bir müdahale yapılmazsa birkaç gün içinde vücutta potasyum, asitler, sıvı ve diğer maddeler, ölüme yol açmaya yetecek miktarda birikir.

BÖBREKLERİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

BÖBREKLERİN VE ÜRİNER YOLLARIN GENEL ORGANİZASYONU

İki böbrek, periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yer alırlar (**Şekil 26-2**). Yetişkin insanda her bir böbreğin ağırlığı ortalama 150 gramdır ve yaklaşık bir yumruk büyüklüğündedir. Her böbreğin orta kısmında *hilum* denilen, böbrek arter, ven, lenfatiklerinin, sinirlerin ve nihai idrarı böbrekten boşaltılıncaya kadar beklediği yer olan mesaneye taşıyan üreterlerin girip çıktığı çukur bir bölge bulunur. Böbrekler içyapılarını koruyan kuvvetli fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir.

Eğer böbrekler en üst noktası ile alt ucu arasındaki uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısımda *korteks,* iç kısımda *medulla* adı verilen iki ana bölge ayırt edilir. Böbreğin medullasında *böbrek piramitleri* denen koni biçimli 8-10 adet doku kütleleri bulunur. Piramitlerin tabanı korteks ile medulla arasındaki sınırından başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan *böbrek pelvisine* doğru uzanan papillada son bulur. Pelvisin dış sınırı *büyük kaliks* denen açık ceplerde aşağı doğru uzanır ve her papillada tübüllerden idrar toplayan *küçük kalikslere* ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları, idrarın *işeme* ile boşaltılıncaya kadar saklandığı *mesaneye* doğru ilerlemesini sağlayan kasılabilir elemanlar içerir.



Şekil 26-2. Böbreklerin ve üriner sistemin genel organizasyonu.

BÖBREĞİN KANLANMASI

Böbreğin kan akımı normalde kalp debisinin %22'si kadar veya yaklaşık dakikada 1100 ml'dir. Böbrek arteri, hilum bölgesinden böbreğe girer ve *interlober arterler, arkuat arterler, interlobüler (radyal arterler* de denir) *arterlere* ve *aferent arteriyollere* ayrılır. Aferent arteriyoller, plazma proteinleri dışında, çok miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı yer olan (**Şekil 26-3**) glomerül kapillerlerini oluşturur. Her glomerül kapillerinin distal ucu bir araya gelerek, böbrek tübüllerini çevreleyen *eferent arteriyolü yaparlar* ve bu da *peritübül kapillerleri* denilen ikinci bir kapiller ağı oluşturur.

Böbrek kan dolaşımı, iki ayrı kapiller yatağı olan özel bir dolaşımdır, glomerül ve peritübül kapillerleri seri şeklinde düzenlenmişlerdir ve birbirlerinden eferent arteriyol ile ayrılırlar. Bu arteriyol her iki kapiller yatakta da hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olur. Glomerül kapillerlerindeki yüksek hidrostatik basınç (yaklaşık 60 mm Hg) sıvının çabuk filtrasyonuna neden olur, oysa peritübül kapillerlerinde çok daha düşük olan (yaklaşık 13 mm Hg) hidrostatik basınç sıvının çabuk geriemilimine olanak sağlar. Böbrekler aferent ve eferent arteriyollerin direncini ayarlayarak, hem glomerül kapillerlerinde hem peritübül kapillerlerinde hidrostatik basıncı düzenler, böylece vücudun homeostaza yönelik ihtiyaçlarına cevaben glomerül filtrasyon hızını ve/veya tübül geriemilimini değiştirirler.

Peritübül kapillerleri arteriyol damarlarına paralel seyreden venöz sistemin damarlarına boşalır. Bunlar da sırası ile *interlobüler ven*, *arkuat ven*, *interlober ven* ve nihayet renal arter ve üreterin yanında böbreği terk eden *renal veni* oluştururlar.

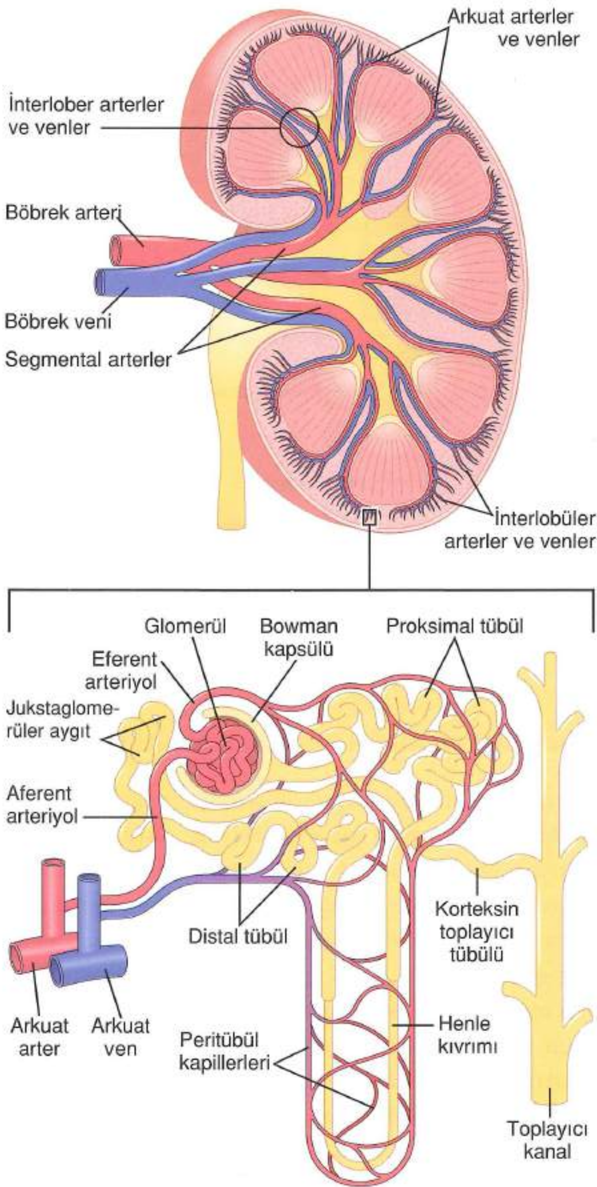
BÖBREĞİN İŞLEVSEL BİRİMİ NEFRONDUR

İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip 800.000 ila 1.000.000 kadar nefrondan oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle, böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Kırk yaşından sonra işlev gören nefron sayısı genellikle her 10 yıl için %10 azalır, böylece 80 yaşında birçok insanda 40 yaştakinden %40 daha az işlevsel nefron vardır. Bu kayıp hayatı tehdit edici değildir çünkü kalan nefronlardaki adaptif değişiklikler Bölüm 32'de belirtildiği gibi onların yeterli miktarda su, elektrolit ve metabolik atık atmalarına olanak sağlar.

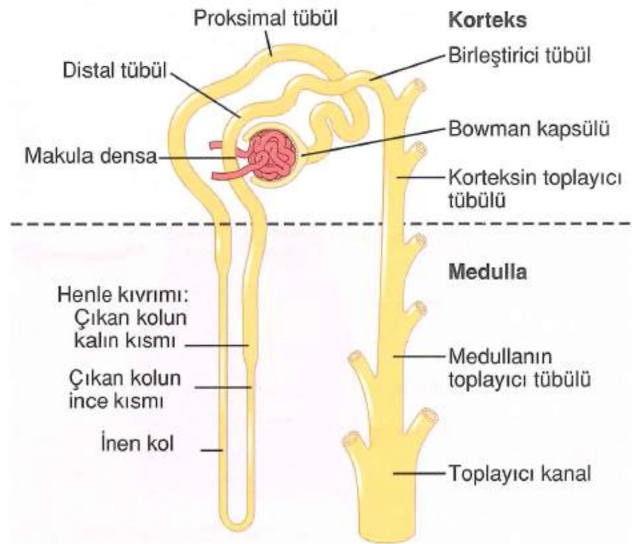
Her nefron kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu (1) *glomerül* adı verilen bir glomerül kapillerler yumağını ve (2) böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun *tübülü* içerir (**Şekil 26-3**).

Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mm Hg kadar) sahip, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerül kapillerleri, epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerül *Bowman kapsülü* ile sarılmıştır.

Glomerül kapillerlerinden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan *proksimal tübül* içine akar (**Şekil 26-4**). Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen *Henle kıvrımına* akar. Her kıvrımın bir *inen kolu* bir de *çıkan kolu* vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir, bu nedenle *Henle kıvrımının ince kısmı* olarak isimlendirilir. Henle kıvrımının inen kolu, kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra, tübül sisteminin diğer kısımların-



Şekil 26-3. Böbreğe kan sağlayan ana damarları ve her bir nefronun mikrodolaşım şemasını gösteren insan böbreğinin kesiti.



Şekil 26-4. Nefronun temel tübül bölümleri. Değişik tübül segmentlerinin görece uzunluğu ölçeğe uygun biçimde çizilmemiştir.

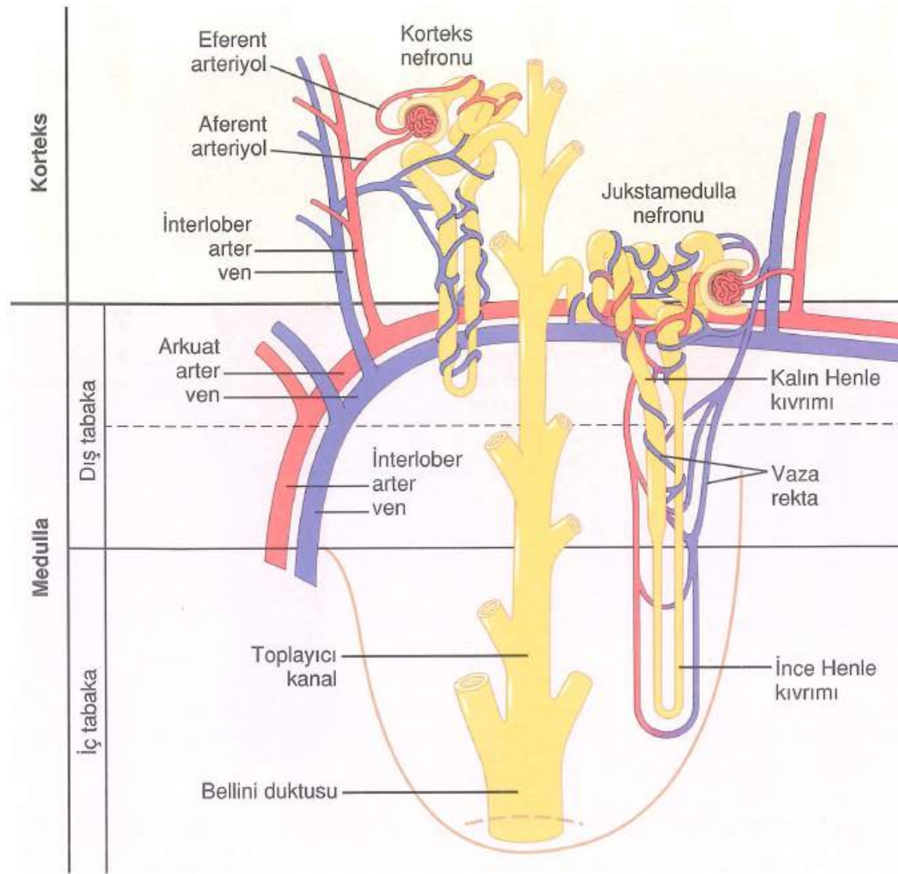
da olduğu gibi duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı, *çıkan kolun kalın kısmı* olarak adlandırılır.

Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşan bir plak içeren kısa bölüme *makula densa* denir. Daha sonra tartışılacağı gibi, makula densa, nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Makula densadan sonra sıvı proksimal tübül gibi böbreğin korteksinde yerleşmiş olan *distal tübüle* ulaşır. Distal tübülü, *birleştirici tübül* ve *kortikal toplayıcı tübül* izler, bu da kortikal toplayıcı kanal ile devam eder. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek medullada seyreden ve *medullanın toplayıcı kanalı* denilen daha geniş bir toplayıcı kanalını yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar ve sonunda *renal papillanın* tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar. Her böbrekte her biri 4000 nefrondan idrar toplayan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanal vardır.

Nefron Yapısında Bölgesel Farklar: Korteks ve Jukstamedulla Nefronları. Her ne kadar yukarıda tanımlanan kısımların hepsi her nefronda mevcutsa da, nefronun böbrek kütlesinin içinde bulunduğu derinliğe bağlı olarak bazı farklılıklar vardır. Glomerülleri korteksin dış kısmında yerleşmiş olanlara *korteks nefronları* denir. Bunların medulla içinde sadece çok kısa bir mesafeye inen kısa Henle kıvrımları vardır (**Şekil 26-5**).

Nefronların %20-30 kadarının glomerülleri korteksin derin kısımlarında medullaya yakın bölgede yerleşmiştir ve *jukstamedulla nefronları* denir. Bu nefronların uzun Henle kıvrımları medullanın derinliklerine kadar iner, bazıları böbrek papillasının tepesine kadar uzanır.

Jukstamedulla nefronlarının damar yapıları korteks nefronlarınkinden farklıdır. Kprteks nefronlarının bütün tübül sistemi yoğun bir peritübül kapiller ağı ile çevrelenmiştir. Jukstamedulla nefronlarının glomerüllerinden ayrılan uzun eferent arteriyoler dış medullaya kadar uzanır ve medullanın derinliklerine doğru Henle kıvrımı ile yan yana seyreden *vaza rekta* denen özel bir peritübül kapiller ağını oluşturur. Henle kıvrımı gibi vaza rekta da kortekse doğru döner ve kortikal venlere dökülür. Bölüm 29'de tartışıldığı gibi, medulladaki bu özelleşmiş kapiller ağ idrarın yoğunlaştırılmasında önemli bir role sahiptir.



Şekil 26-5. Korteks ve jukstamedulla nefronları arasındaki farklılıkların ve kan damarları ile tübül yapıları arasındaki ilişkilerin şeması.

İŞEME

Mesanenin dolduğu zaman boşalma işlevine işeme denir. İki basamaktan oluşur. Öncelikle, mesane duvarının gerimi eşik değerin üstüne çıkıncaya kadar mesane giderek dolar. İkinci basamakta, artan gerimin ortaya çıkardığı *işeme refleksi* denilen sinirsel refleks ile mesane boşalır veya idrar yapılamazsa bile en azından idrar yapma arzusuna neden olur. İşeme, otonom bir spinal kord refleksi olmasına karşın, beyin korteksinde veya beyin sapındaki merkezler tarafından kolaylaştırılır veya baskılanır.

MESANENİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

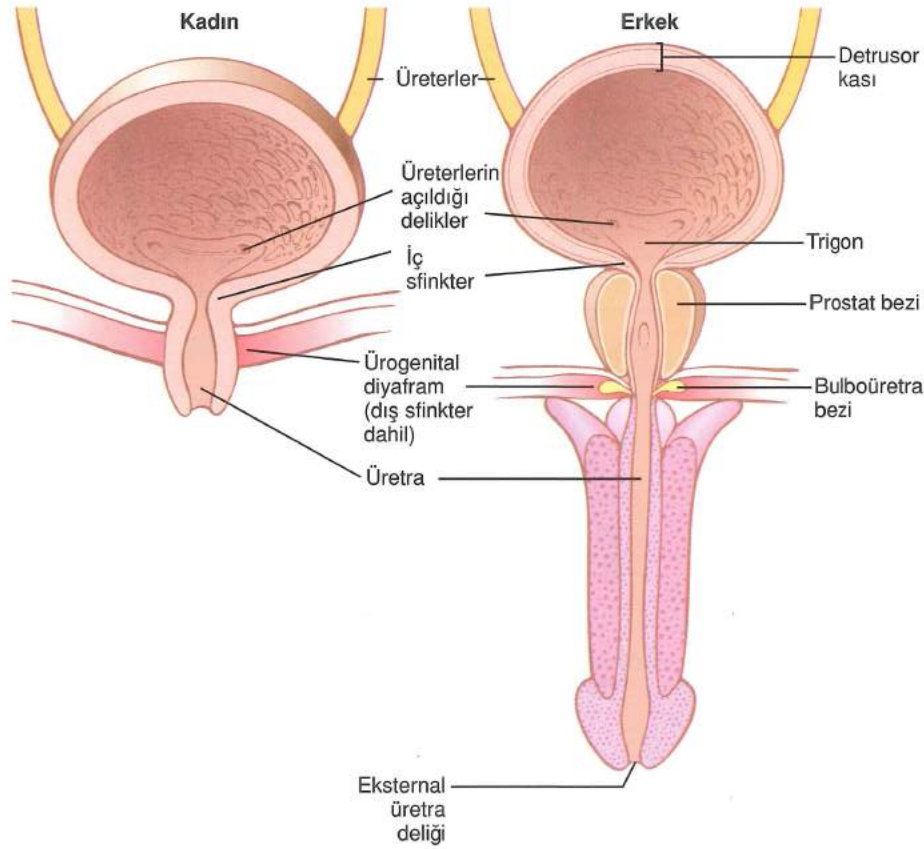
Şekil 26-6'da görüldüğü gibi mesane düz kastan oluşan bir torbadır ve iki ana kısmı vardır: (1) Mesanenin esas kısmı olan ve idrarı biriktiren *gövde* kısmı ve (2) gövdenin uzantısı olan huni biçimli *boyun* kısmı. Boyun kısmı, ürogenital üçgenin alt ve ön kısmından geçerek gövdeyi üretraya bağlar. Mesane boynunun alt kısmına üretra ile ilişkisi nedeni ile *arka üretra* da denir.

Mesane düz kası *detrusor kası* adını alır. Lifleri tüm yönlerde dağılır ve kasıldığı zaman mesane içindeki basıncı 40-60 mm Hg'ya kadar artırabilir. Böylece *detrusor kasının kasılması mesanenin boşalması için esas adımdır.* Detrusor kasının düz kas hücreleri birbiri ile kaynaşarak bir hücreden diğerine elektrik akımı için düşük dirençli yollar oluştururlar. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli detrusor kası boyunca bir hücreden diğerine hızla yayılarak bir anda tüm mesanede kasılmaya sebep olur.

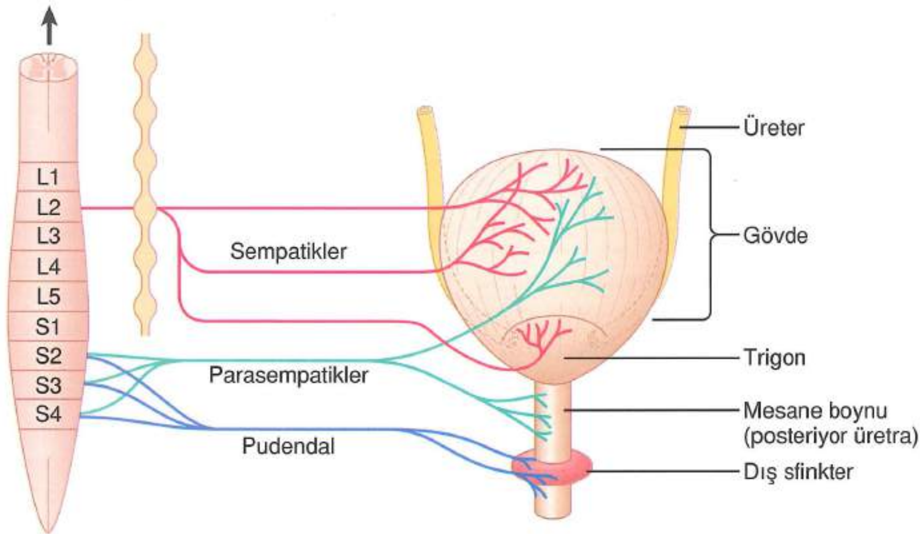
Mesanenin arka duvarında hemen mesane boynunun üst kısmında *trigon* denilen küçük bir üçgen bölge yer alır. Trigonun en alt tepesi arka üretraya açılır ve iki üreter ise trigonun en üst köşelerinden mesaneye girerler. Trigonun içini döşeyen *mukoza,* diğer mesane bölgelerinde *ruga* denilen katlantıları oluşturan mukozanın aksine, ince ve düz oluşu ile ayırt edilebilir.

Her üreter, mesaneye açılmadan önce girdiği bölgede detrusor kası içinde ve 1-2 cm mesane mukozası altında oblik olarak ilerledikten sonra mesaneye açılır.

Mesane boynu (arka üretra) 2-3 cm uzunluğunda ve duvarı bol miktarda elastik doku ile örülmüş detrusor kasından oluşur. Bu bölgedeki kas *iç sfinkter* adını alır. Bunun normal tonusu, mesane boynu ve arka üretrayı idrarsız tutar ve böylece, mesanenin ana kısmında basınç



Şekil 26-6. Kadınlarda ve erkeklerde mesanenin ve üretranın anatomisi.



Şekil 26-7. Mesanenin ve inervasyonu.

kritik eşiğin üstüne çıkıncaya kadar mesanenin boşalmasını engeller.

Üretra, arka üretranın arkasından mesane *dış sfinkteri* denilen bir kas tabakası içeren *ürogenital diyafram*dan geçer. Mesane gövdesi ve boynundaki kasın tamamen düz kas olmasına karşın bu kas istemli çalışan iskelet kasıdır. Dış sfinkter kası sinir sisteminin istemli kontrolü altındadır ve istemsiz kontrol mekanizmaları mesaneyi boşaltmaya teşebbüs ettiği zaman idrar yapılmasını bilinçli olarak engellemede kullanılır.

Mesanenin İnervasyonu. Mesanenin esas sinir kaynağı, *sakral pleksus* ile medulla spinalisin sakral 2 ve 3 segmentleri arasındaki bağlantıyı sağlayan *pelvik sinirler*dir

(**Şekil 26-7**). Pelvik sinirler hem *motor sinir lifleri* hem *duysal sinir lifler*ini taşır. Duysal lifler mesane duvarındaki gerimi algılarlar. Arka üretradaki gerilme sinyalleri özellikle güçlü olup mesane boşalmasının başlıca sorumlusu olan refleksleri başlatır.

Pelvik sinirler içinde iletilen motor sinirler, *parasempatik lifler*dir. Bu lifler mesane duvarında yerleşmiş gangliyon hücrelerinde sonlanırlar. Bunlardan çıkan kısa postgangliyonik lifler detrusor kasını inerve ederler.

Pelvik sinirlere ilaveten, iki farklı inervasyonun mesane fonksiyonlarında önemi vardır. Bunlardan en önemlisi mesane dış sfinkterini inerve eden ve *pudendal sinir* içinde seyreden *iskelet kası motor lifleri*dir. Bunlar, dış sfinkterin istemli iskelet kasını inerve eden ve kontrol eden *somatik sinir lifleri*dir. Mesane, aynı zamanda, sempatik zincirle medulla spinalisin L2 segmenti arasında bağlantı kuran *hipogastrik sinirler* aracılığı ile *sempatik lifler* de alır. Bu sempatik liflerin başlıca etkisi kan damarlarını uyarmaktır ve mesanenin kasılmasına çok az etkilidirler. Sempatik sinirler içinde ilerleyen bazı duysal lifler dolgunluk hissinin, ve bazı durumlarda ağrının, hissedilmesinde önemli olabilirler.

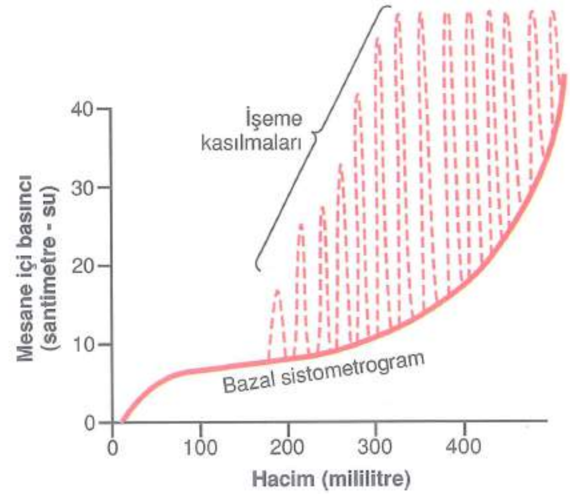
İDRARIN BÖBREKTEN ÜRETERLER ARACILIĞI İLE MESANEYE TAŞINMASI

Mesaneden dışarı atılan idrarın bileşimi toplayıcı kanallardan atılan sıvınınki ile tamamen aynıdır. Renal kalikslere akan idrarın bileşimi ile üreterlerden mesaneye akan idrarın bileşimi arasında önemli değişiklikler yoktur.

Renal kalikse toplayıcı kanallardan akan idrar kaliksleri gerer ve onların zaten var olan uyarı oluşturma etkinliklerini artırarak, böbrek pelvisinde yayılan ve üreterler boyunca aşağı doğru ilerleyerek idrarı böbrek pelvisinden mesaneye doğru iten peristaltik kasılmaları başlatır. Erişkinlerde normal üreter boyu 25-35 cm uzunluğundadır.

Üreterin duvarı düz kas içerir ve parasempatik ve sempatik sinirler ile ve ayrıca tüm üreterler boyunca uzanan intramural pleksusun nöronları ve sinir lifleri ile inerve edilir. Diğer viseral düz kaslarda olduğu gibi, *üreterdeki peristaltik kasılmalar parasempatik uyarıyla artar ve sempatik uyarıyla inhibe edilir.*

Şekil 26-6'da görüldüğü gibi üreterler *detrusor* kası aracılığı ile mesanenin trigon bölgesinden mesaneye girerler. Normalde üreterler mesane duvarında birkaç santimetre oblik olarak seyrederler. Mesane duvarındaki detrusor kasının normal tonusu üreterleri baskılamaya meyillidir. Böylece işeme sırasında veya baskıya maruz kalındığında mesane içindeki basınç artışına bağlı idrarın üreterlere geri kaçışı engellenir (reflü). Üreter boyunca her peristaltik dalga üreterlerdeki basıncı artırarak, mesane duvarı içinde seyreden kısmının açılmasına ve idrarın mesaneye akmasına olanak sağlar.



Şekil 26-8. İşeme reflekslerinin sebep olduğu (kesik çizgili *dikensi eğriler*) akut basınç dalgalarını gösteren normal sistometrogram.

Bazı kişilerde mesane duvarı boyunca seyreden üreter kısmı normalden kısadır, bu nedenle idrar yapma esnasında mesane kasılması her zaman üreterlerde tam kapanmaya yol açmaz. Bunun sonucu olarak, idrarın bir kısmı mesaneden üretere geri kaçar, bu duruma *veziko-üreteral reflü* adı verilir. Bu kaçış üreterlerde genişlemeye yol açabilir ve eğer şiddetli ise böbrek kalikslerinde, renal medulla oluşumlarında basıncı artırarak bu bölgelerde hasarlara neden olur.

Üreterlerde Ağrının Algılanması ve Üreterorenal Refleks. Üreterler ağrı taşıyan sinir liflerinden zengindir. Bir üreter tıkandığı zaman (örneğin, bir üreter taşı ile), kuvvetli bir kasılma refleksi ve ona eşlik eden şiddetli ağrı oluşur. Aynı zamanda ağrı uyaranlarının böbrekte sebep olduğu sempatik refleks renal arteriyollerde daralmaya ve idrar akımında azalmaya yol açar. Tıkalı üreterin bulunduğu pelvis bölgesine fazla sıvı akımını önleyen bu reflekse *üreterorenal refleks* adı verilir.

Mesanenin Dolması ve Mesane Duvarının Gerimi; Sistometrogram. **Şekil 26-8**'de mesane idrarla dolarken oluşan mesane içindeki ortalama basınç değişiklikleri görülmektedir. Mesanede idrar yokken mesane içi basınç 0 civarındadır, fakat 50-60 ml idrar toplandığı zaman basınç 5-10 cm su'ya yükselir. İlave 200-300 mililitrelik idrar çok az basınç değişikliği ile birikebilir; basınçtaki bu sabit kalışın sebebi mesane duvarının içsel tonusudur. 300-400 mililitreden sonra, mesanede daha fazla idrar toplanması basınçta hızlı artışa neden olur.

Mesanenin dolması esnasında eklenen tonusa ait basınç değişiklikleri, mesane içindeki basınçta bir iki saniye ile bir dakikadan uzun süre kadar devam eden dönemsel akut artışlara neden olur. Basınç dalgaları sadece birkaç santimetre su'ya veya 100 santimetre su'dan daha fazlaya kadar artabilir. Sistometrogramda görülen basınçlardaki bu tepe noktalarına *işeme dalgaları* denir ve işeme refleksine sebep olurlar.

İŞEME REFLEKSİ

Yine **Şekil 26-8**'ye tekrar bakılacak olursa, mesane dolarken kesintili çizgi ile gösterilen pek çok ilave *kasılma dalgalarının* belirdiği görülür. Bunlar mesane duvarındaki duysal *gerim reseptörlerinin*, özellikle mesane idrarla dolmaya başladığı zaman yüksek mesane basıncından etkilenen arka üretradaki reseptörlerin, başlattığı gerim reflekslerinin sonucudur. Gerim reseptörlerinden kalkan duysal sinyaller *pelvik sinirlerle* medulla spinalisin sakral bölgesine iletilir ve refleks olarak aynı sinir içinde *parasempatik sinir lifleri* ile mesaneye geri dönerler.

Mesane sadece kısmen dolu iken, işeme kasılmaları bir dakikadan kısa sürede genellikle kendiliğinden gevşer, detrusor kasları kasılmayı durdurur ve mesane içindeki basınç başlangıç seviyesine döner. Mesane dolmaya devam ederken, işeme refleksleri daha sık ortaya çıkar ve detrusorda daha güçlü kasılmalara neden olur.

İşeme refleksi bir kez başladıktan sonra "kendi kendini uyarıcı" özelliğe sahiptir. Yani, ilk mesane kasılması gerim reseptörlerini uyararak, mesanedeki ve arka üretradaki duysal uyaranların daha fazla artmasına ve mesanenin daha fazla refleks kasılmasına yol açar; böylece mesanede güçlü kasılmalar ortaya çıkıncaya kadar bu döngü tekrarlanır. Daha sonra, birkaç saniye ile bir dakikadan daha fazla bir süre sonra kendi kendini uyaran refleks yorulmaya başlar ve işeme refleksinin yenilenme döngüsü durur ve mesanenin gevşemesine izin verir.

Böylece, işeme refleksi (1) basıncın çabuk ve devamlı arttığı evre, (2) basıncın yüksek tutulduğu evre ve (3) basıncın tekrar mesane başlangıç tonusuna dönme evresinden oluşan tam ve basit bir döngüdür. Bir kez işeme refleksi ortaya çıkmış fakat mesane boşalması başarılmamışsa, bir başka refleks ortaya çıkmadan önce, birkaç dakika ile bir saat veya daha fazla süre bu refleksin sinirsel elemanları üzerinde bu baskı devam eder. Mesane giderek daha fazla dolarken, refleks de daha sık ve daha güçlü olarak ortaya çıkar.

İşeme refleksi yeterince güçlü olduğunda, *pudendal sinir* aracılığı ile *dış sfinkteri* inhibe edecek başka bir reflekse sebep olur. Bu inhibisyon, beynin sfinktere gönderdiği istemli kasıcı sinyallerden daha güçlü ise idrar yapma gerçekleşir. Eğer inhibisyon güçlü değilse, mesane daha fazla dolup daha güçlü refleks oluşuncaya kadar işeme gerçekleşmez.

İşemenin Beyin Tarafından Kolaylaştırılması veya Baskılanması. İşeme refleksi tamamen otonom düzenlenen bir medulla spinalis refleksidir, fakat beyindeki merkezler tarafından kolaylaştırılabilir veya baskılanabilir. Bu merkezler (1) *beyin sapında başlıca ponsta yer alan güçlü kolaylaştırıcı* ve *baskılayıcı merkezler* ve (2) *beyin korteksinde yerleşmiş* aslında baskılayıcı fakat eksitatör de olabilen pek çok merkezden oluşur.

İşemenin esas nedeni idrar yapma refleksidir, fakat üst merkezler işeme üzerine aşağıda gösterilen son kontrollerini uygularlar.

1. İdrar yapmak arzu edilinceye kadar, üst merkezler refleksi inhibe etmeye devam ederler.
2. İşeme refleksi ortaya çıksa bile, uygun zaman oluncaya kadar, üst merkezler dış mesane sfinkterine devamlı tonik kasılmalar göndererek idrar yapmayı engeller.
3. İdrar yapmak için zaman uygun ise, korteksteki merkezler sakral işeme merkezlerinin etkinliğini kolaylaştırabilir ve aynı zamanda dış üriner sfinkteri inhibe ederler ve böylece işeme gerçekleşir.

İstemli işeme genellikle aşağıdaki şekilde başlatılır: Kişi önce istemli olarak karın kaslarını kasarak, mesane içindeki basıncı artırır ve basınç altındaki arka üretraya ve mesane boynuna fazladan idrarın girmesini sağlar, böylece bu bölgelerin duvar gerimi artar. Bu gerim artışı gerim reseptörlerini uyararak işeme refleksini başlatır ve eşzamanlı olarak dış üretra sfinkteri baskılanır. Genellikle bütün idrar boşaltılır, nadiren 5 –10 mililitreden fazla idrar mesanede kalır.

İşeme Bozuklukları

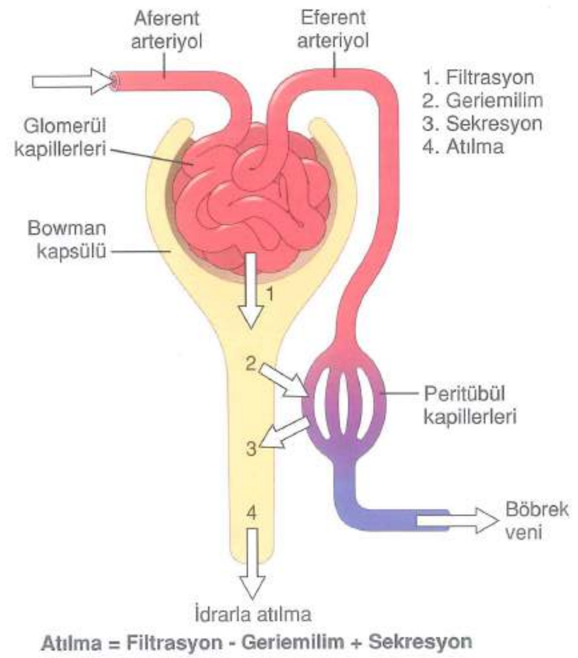
Duysal Sinir Liflerinin Hasarına Bağlı Atonik Kese ve İdrar Kaçırma. Eğer medulla spinalise giden duysal sinir liflerinde hasar varsa, mesaneden başlayan gerim sinyallerinin medulla spinalise nakledilmesi engellendiğinden, işeme refleksi kasılması ortaya çıkmaz. Bu olduğu zaman, medulla spinalisten mesaneye gelen eferent liflerin ve beyin içindeki sinirsel bağlantıların sağlam olmasına karşın, kişi mesane kontrolünü yitirir. Düzenli olarak boşaltmak yerine mesane kapasitesini aşacak kadar dolar ve her seferinde taşan birkaç damla idrar üretra aracılığı ile atılır. Buna *taşma sonucu idrar tutamama denir*.

Atonik kesenin yaygın nedeni sakral bölgede hasar yapan medulla spinalis yaralanmalarıdır. Bazı hastalıklar medulla spinalise giren arka kök sinir liflerinde hasar yaparlar. Örneğin, sifiliz arka kök sinir liflerinin çevresinde daraltıcı fibrozis yaparak onları tahrip eder. Bu duruma *tabes dorsalis* denir ve *tabetik mesane* denilen durum ile sonuçlanır.

Sakral Bölgenin Üstündeki Medulla Spinalis Yaralanmalarının Neden Olduğu Otomatik Mesane. Eğer medulla spinalis, sakral bölgenin üstünden hasarlanırsa fakat medulla spinalis segmenti hala sağlam ise, tipik işeme refleksleri devam edebilir. Ancak artık beyin tarafından kontrol edilmez. Medulla spinalis hasarlanmasından sonraki ilk birkaç gün ile birkaç hafta esnasında beyin sapından ve beyinden gelen kolaylaştırıcı uyaranların ani kaybından kaynaklanan, "spinal şok" nedeniyle işeme refleksi baskılanır. Eğer idrar mesaneye konan sonda aracılığı ile düzenli olarak boşaltılır ve fazla gerilmeye bağlı mesane hasarı önlenirse, tipik refleksler geri dönünceye kadar işeme refleksinin uyarılabilirliği giderek artar ve düzenli tekrarlayan (fakat önceden uyarı vermeyen) mesane boşalmaları ortaya çıkar.

Bazı hastalar bu koşullarda bile genital bölge derilerini (kaşıma veya çimdikleme ile) uyarıp bir işeme refleksi oluşturarak idrar yapmalarını kontrol edebilirler.

Beyin Kaynaklı İnhibitör Sinyallerin Yokluğuna Bağlı Baskılanmamış Nörojenik Mesane. İdrar yapma bozukluklarından bir diğeri, sık ve kısmen kontrolsüz işeme ile sonuçlanan *baskılanmamış nörojenik mesane* durumudur. Bu durum medulla spinalis veya beyin sapının kısmi hasarına bağlı inhibitör sinyallerin kesilmesinden kaynaklanır. Kolaylaştırıcı sinyaller devamlı olarak medulla spinalis boyunca aşağıya geçerek sakral merkezleri o şekilde uyarır ki çok az idrar bile kontrol edilemeyen bir işeme refleksi yaratır, böylece işeme sık olarak uyarılır.



Şekil 26-9. Böbrekte idrarın bileşimini belirleyen ana işlemler. Bir maddenin idrarla atılma hızı, o maddenin filtre edilme hızından, geriemilim hızının çıkarılması ve peritübül kapiller kanından tübül içine sekresyon hızının eklenmesine eşittir.

İDRAR OLUŞUMU GLOMERÜL FİLTRASYONU, TÜBÜL GERİEMİLİMİ VE TÜBÜL SEKRESYONU SONUCUNDA GERÇEKLEŞİR

Şekil 26-9'de görüldüğü gibi, değişik maddelerin idrarla atılma hızları böbrekte üç işlemin toplamlarını temsil eder: (1) Glomerül filtrasyonu, (2) maddelerin böbrek tübüllerinden kana geriemilimi ve (3) kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir:

İdrarla atılma hızı
= Filtrasyon hızı – Geriemilim hızı + Sekresyon hızı

İdrar oluşumu, proteinsiz fazla miktarda sıvının glomerül kapillerlerinden Bowman kapsülü içine filtrasyonu ile başlar. Proteinler hariç plazmadaki maddelerin çoğu serbestçe Bowman kapsülü içine filtre olduğu için, Bowman kapsülü içindeki glomerül filtratında, bu maddelerin konsantrasyonları plazmanınkine eşittir. Filtre olan sıvı Bowman kapsülünü terk edip tübüller boyunca ilerlerken içindeki özgül çözünmüş maddelerin ve suyun geriemilerek kana geçmesi veya diğer maddelerin peritübül kapillerlerinden tübül içine sekresyonu nedeni ile değişikliğe uğrar.

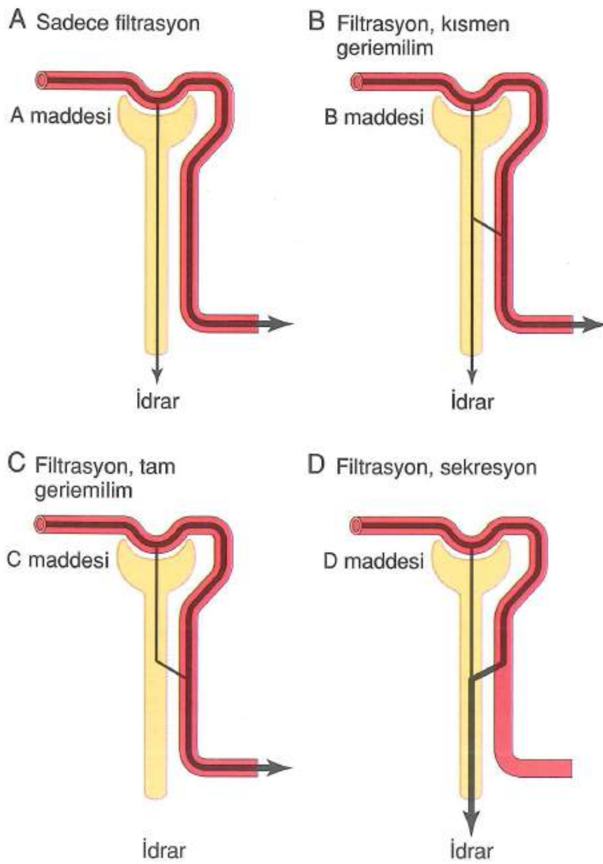
Şekil 26-10, dört sanal maddeyi böbreklerin işleme şeklini göstermektedir. A maddesi glomerüllerden serbestçe filtre olur, fakat tübüllerden ne geriemilir ne de sekrete edilir. Bu nedenle A maddesinin atılma hızı filtre edildiği hıza eşittir. Vücutta kreatinin gibi bazı yıkım ürünleri böbreklerde bu şekilde işlem görür, yani filtre edilen miktarın hepsi atılır.

B maddesi serbestçe filtre edilir, fakat aynı zamanda tübülden kısmen kana geriemilir. Bu nedenle, B maddesinin idrarla atılma hızı glomerül kapillerlerinden filtrasyon hızından daha azdır. Bu durumda atılma hızı, filtrasyon hızından geriemilim hızının çıkarılması ile hesaplanır. Sodyum ve klorür gibi iyonlar dahil olmak üzere, vücuttaki birçok elektrolitin atılması bu atılma şekli için tipik birer örnektir.

C maddesi glomerül kapillerlerinden serbestçe filtre edilir, fakat bütün filtre edilen miktar tübüllerden kana geriemildiği için idrarla atılmaz. Bu durum kandaki amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddelerinde görülür ve onların vücut sıvılarında korunmasına olanak sağlar.

D maddesi serbestçe glomerül kapillerlerinden filtre edilir ve geriemilmez, fakat ek olarak peritübül kapiller kanından böbrek tübülü içine sekrete edilir. Bu durum sıklıkla organik asitlerin ve bazların atılmasında gözlenir, böylece bu maddelerin kandan kolayca uzaklaştırılmasına ve idrarla fazla miktarda atılmasına olanak sağlanır. Bu durumda, atılma hızı, filtrasyon hızına sekresyon hızının ilavesi ile hesaplanır.

Plazmadaki her maddenin atımı için, filtrasyon, geriemilim ve sekresyonun sonucu özel bir hız karışımı ortaya çıkar. Bir maddenin idrarla atılma hızı bu üç ana böbrek fonksiyonunun hızlarına bağlıdır.



Şekil 26-10. Dört sanal maddenin böbrekler tarafından işlenmesi. *A*, madde serbestçe filtre edilir, fakat geriemilmez. *B*, madde serbestçe filtre edilir, fakat filtre olan yükün bir kısmı tübüllerden kana geriemilir. *C*, madde tübülden serbestçe filtre olur, fakat filtre olan maddenin hepsi tübülden kana geriemildiği için idrarla atılmaz. *D*, madde serbestçe filtre olur ve geriemilmez, fakat peritübül kapillerlerinden böbrek tübüllerine sekrete edilir.

FARKLI MADDELERİN FİLTRASYONU, GERİEMİLİMİ VE SEKRESYONU

Genelde idrar oluşumunda tübüldeki geriemilim miktar olarak tübüldeki sekresyondan daha önemlidir, fakat potasyumun, hidrojen iyonlarının ve diğer birkaç maddenin idrarla atılan miktarlarının tayininde sekresyon önemli rol oynar. Kandan temizlenmesi gereken maddelerin çoğu, özellikle üre, kreatinin, ürik asit, üratlar gibi metabolizma son ürünleri, çok az geriemilirler ve bundan dolayı idrarla fazla miktarda atılırlar. Bazı yabancı maddeler ve ilaçlar çok az geriemilir, ayrıca kandan tübül içine salgılanırlar, böylece atılma hızları yükseltilir. Diğer taraftan sodyum, klorür ve bikarbonat iyonları gibi elektrolitler fazla miktarda geriemilirler ve bu nedenle idrarda sadece küçük miktarlarda görülürler. Amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddeleri tübülden tamamen geriemilirler ve glomerül kapillerlerinden fazla miktarlarda filtre olsalar bile idrarda bulunmazlar.

Bu işlemlerin her biri -glomerül filtrasyonu, tübül geriemilimi ve tübül sekresyonu- vücudun gereksinimine göre düzenlenir. Örneğin, vücutta fazla sodyum olduğu zaman sodyumun filtrasyon hızı artar ve filtre edilen sodyumun az bir kısmı geriemilerek idrarla artmış sodyum atımına neden olur.

Maddelerin çoğu için, filtrasyon ve geriemilim hızları atılma hızlarından büyük oranda fazladır. Bu nedenle filtrasyonda veya geriemilimde çok küçük bir değişiklik böbrekten atılmada büyük değişikliklere yol açabilir. Örneğin, eğer tübül geriemiliminin sabit kaldığını düşünürsek, glomerül filtrasyon hızında (GFR) sadece %10'luk bir artış (180'den 198 litre/gün'e artış) idrar hacmini 13 kat (1,5'tan 19,5 litre/gün'e artış) artırır. Gerçekte glomerül filtrasyonu ve tübül geriemilimi, atılmada gerekli değişikliği sağlamak üzere genellikle birbiri ile uyumlu etki gösterirler.

Neden Böbreklerde Fazla Miktarda Çözünür Madde Filtre Edilir ve Sonra Önemli Kısmı Geriemilir?

İnsan, böyle fazla miktarda suyun ve çözünür maddenin önce filtre edilip sonra bu maddelerin önemli kısmının geriemilmesinin mantığını merak edebilir. Yüksek GFR'nin avantajlarından biri, atılmaları temel olarak glomerül filtrasyonuna bağlı olan metabolik atıkların, böbrekler tarafından çabuk bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmasına olanak sağlamasıdır. Metabolik atıkların pek çoğu tübüllerden pek az geriemilir ve bundan dolayı vücuttan etkin bir şekilde uzaklaştırılmaları GFR'nin yüksekliğine bağlıdır.

Yüksek GFR'nin ikinci üstünlüğü vücut sıvılarının her gün defalarca böbrekler tarafından filtre olmasına ve işleme tabi tutulmasına olanak sağlamasıdır. Bütün plazma hacminin sadece 3 litre, oysa GFR'nin 180 litre/gün olması bütün plazmanın her gün böbrekler tarafından 60 kez işleme tabi tutulduğu ve filtre edildiği anlamına gelir. Bu yüksek GFR, böbreklere vücut sıvılarının hacmini ve bileşimini kesin ve çabuk bir şekilde kontrol etme olanağı verir.

Kaynaklar

Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney. Annu Rev Physiol 42:531, 1980.
Bosworth C, de Boer IH: Impaired vitamin D metabolism in CKD. Semin Nephrol 33:158, 2013.
Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.
DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.
Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 9:453, 2008.
Griffiths DJ, Fowler CJ: The micturition switch and its forebrain influences. Acta Physiol (Oxf) 207:93, 2013.
Hall JE, Granger JP, Hall ME: Physiology and pathophysiology of hypertension. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds): Seldin and Giebisch's The Kidney, 5th ed: Physiology & Pathophysiology. London: Elsevier, 2013.

Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O: Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. J Urol 190:843, 2013.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Sato Y, Yanagita M: Renal anemia: from incurable to curable. Am J Physiol Renal Physiol 305(9):F1239, 2013.

Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. Pflugers Arch 465:39, 2013.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Vella M, Robinson D, Staskin D: A reappraisal of storage and voiding dysfunction. Curr Urol Rep 13:482, 2012.

ÜNİTE V



BÖLÜM 27

ÜNİTE V

Glomerül Filtrasyonu, Böbreğin Kan Akımı ve Kontrolleri

GLOMERÜL FİLTRASYONU—İDRAR OLUŞUMUNDA İLK BASAMAK

İdrar oluşumunda ilk adım, günde yaklaşık 180 litre kadar sıvının glomerül kapillerlerinden Bowman kapsülüne doğru filtrasyonudur. Böbrekte sıvı atım hızı, sıvı alımına bağlı oldukça değişken olsa da; bu filtratın çoğu geriemilime uğratılarak, sadece 1 litre sıvı her gün atıma uğramaktadır. Glomerül filtrasyonunun yüksek hızı, böbrekten kan akım hızının artışına bağlı olduğu gibi, glomerül kapiller zararlarının özel niteliklerine de bağlıdır. Bu bölümde glomerül filtrasyon hızını (GFR) belirleyen fiziksel kuvvetler gibi, GFR ve böbrek kan akımını düzenleyen fizyolojik mekanizmaları da tartışacağız.

GLOMERÜL FİLTRATININ İÇERİĞİ

İdrar oluşumu, fazla miktarda sıvının glomerül kapillerlerinden Bowman kapsülüne filtrasyonu ile başlar. Kapillerlerin pek çoğu gibi, glomerül kapillerleri de proteinlere geçirgen değildir, bundan dolayı *glomerül filtratı* denilen filtrasyon sıvısı esas olarak protein ve eritrosit dahil hücresel elemanları içermez.

Tuzlar ve organik moleküller dahil, glomerül filtrat yapısındaki diğer maddelerin konsantrasyonu, plazmadaki konsantrasyonları ile aynıdır. Kalsiyum ve yağ asitleri gibi bazı küçük molekül ağırlıklı maddeler kısmen proteinlere bağlı oldukları için serbestçe filtre edilemediklerinden bu genellemenin dışındadır. Örneğin, hemen hemen plazma kalsiyumunun yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlıdır ve bu bağlı kısımlar glomerül kapillerlerinden filtre olmaz.

GFR, BÖBREK PLAZMA AKIMININ YAKLAŞIK YÜZDE 20'Sİ KADARDIR

GFR; (1) kapiller zarına etki eden kolloid ozmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge, ve (2) kapillerin filtrasyon yapan yüzey alanının ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon katsayısı (K_f) tarafından tayin edilir. Yüksek hidrostatik basınç ve büyük K_f değeri nedeni ile glomerül kapillerleri diğer birçok kapillerden çok daha yüksek filtrasyon hızına sahiptir. Normal yetişkin bir insanda GFR ortalama 125 ml/dak veya 180 litre/gündür. Böbrek plazma akımının filtre edilen kısmı (filtrasyon fraksiyonu) 0,2 civarında olup, bu da böbreğe gelen plazmanın %20'sinin glomerül kapillerleri tarafından filtre edildiğini gösterir (**Şekil 27-1**). Filtrasyon payı aşağıdaki şekilde hesaplanır:

Filtrasyon payı = GFR/Böbrek plazma akımı

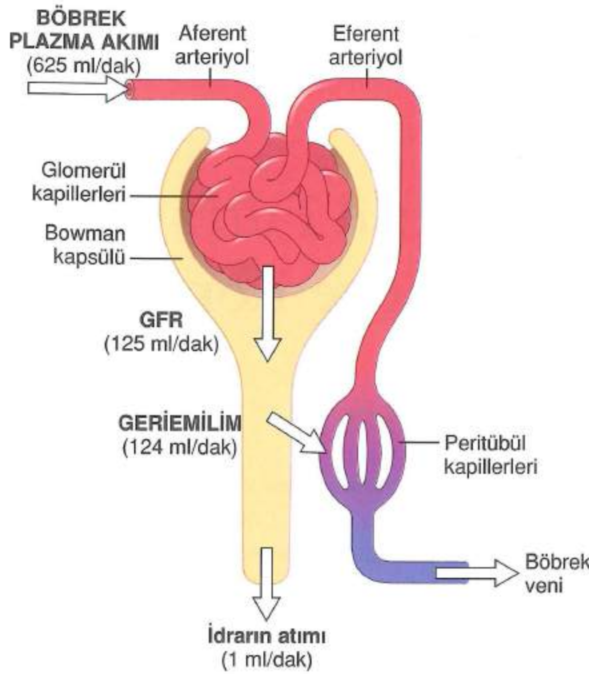
GLOMERÜL KAPİLLER ZARI

Glomerül kapiller zarı, diğer kapiller membranlara benzerdir, yalnızca iki yerine, üç esas tabaka vardır: (1) kapillerin *endoteli,* (2) *bazal zar* ve (3) kapillerin bazal zarının dış yüzeyini çevreleyen *epitel hücre (podosit)* tabakası (**Şekil 27-2**). Bu tabakalar birlikte filtrasyon engelini oluşturur ve üç katmana rağmen normal kapillerlerden birkaç yüz kez daha fazla maddeyi ve suyu filtre eder. Bu yüksek filtrasyon hızına rağmen glomerül kapiller zarı normalde plazma proteinlerinin çıkışını engeller.

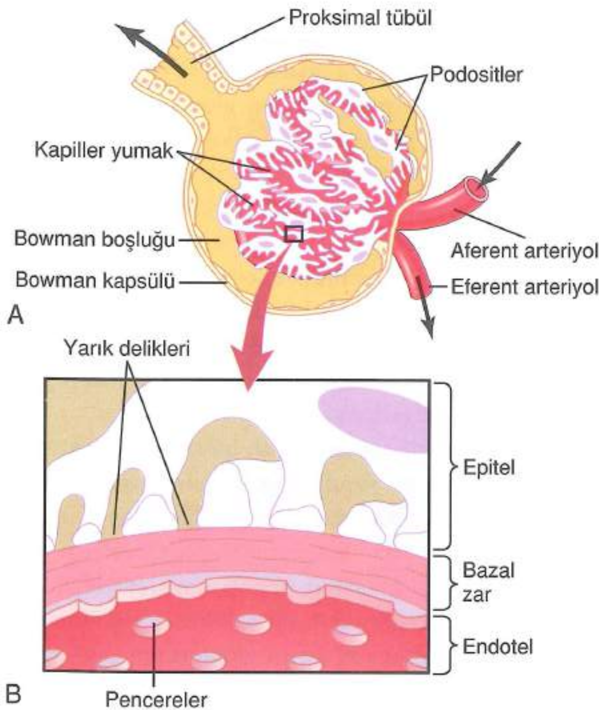
Glomerül kapiller zarından yüksek filtrasyon hızı kısmen zarın kendine özel niteliklerine bağlıdır. Kapiller *endoteli,* daha küçük olmasına rağmen, karaciğerde bulunan pencereli kapillerlere benzer şekilde, pencere (*fenestra*) denen binlerce küçük oyuk ile delinmiştir. Pencerelerin nisbeten geniş olmasına karşın, endotel hücrelerinin negatif yük bakımından zengin olmaları proteinlerin geçişini engeller.

Endoteli çevreleyen *bazal zar*; büyük miktarda suyun ve küçük molekül yapılarının geçebileceği genişlikte boşluk oluşturan kollajen ve proteoglikan fibril ağından oluşmuştur. Bazal zar; kısmen, proteoglikanların güçlü negatif elektrik yüke sahip olmaları nedeniyle, plazma proteinlerinin geçişini etkin bir şekilde önlemektedir.

Glomerül zarının son kısmı glomerülün dış yüzeyini döşeyen epitel hücreleridir. Bu hücreler kesintisiz değildir, kapillerlerin dış yüzeyini çevreleyen ayak şeklinde çıkıntılara (podositler) sahiptir (bkz. **Şekil 27-2**). Bu ayaksı çıkıntılar glomerül filtratının geçtiği, *yarık porlar*



Şekil 27-1. Toplam böbrek plazma akımı, glomerül filtrasyon hızı (*GFR*), tübül geriemilimi ve idrar akım hızlarının ortalama değerleri. Böbrek plazma akımı; böbrek kan akımı x (1–Hematokrit)'e eşittir. İdrar akım hızı GFR'nin %1'inden daha az iken, GFR'nin böbrek plazma akımının yaklaşık %2'si olduğuna dikkat edilmelidir. Bu nedenle, filtre edilen akışkanın %99'undan fazlası normal olarak geriemilmektedir. Filtrasyon payı GFR/Böbrek Plazma Akımı'dır.



Şekil 27-2. A, Glomerül kapillerlerinin ayrıntılı ince yapısı. **B,** Glomerül kapiller zarının enine kesiti ve temel bileşenleri; kapiller endoteli, bazal zar ve epitel (podositler).

Tablo 27-1 Maddelerin Molekül Ağırlıklarına Bağlı Olarak Glomerülden Filtre Edilebilirlikleri

Madde	Molekül Ağırlığı	Filtre Edilebilirliği
Su	18	1,0
Sodyum	23	1,0
Glikoz	180	1,0
İnülin	5500	1,0
Miyoglobin	17.000	0,75
Albumin	69.000	0,005

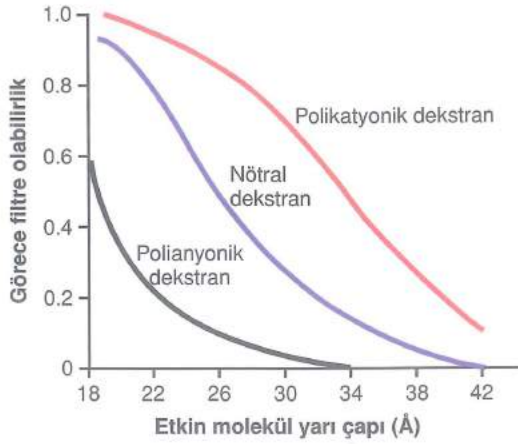
denilen aralıklar ile birbirinden ayrılmıştır. Elektriksel olarak negatif yüke sahip olan epitel hücreleri de plazma proteinlerinin filtrasyonuna ayrıca bir kısıtlama getirir. Böylece glomerül kapiller duvarının bütün tabakaları plazma proteinlerinin filtrasyonuna karşı bir engel oluşturur.

Maddelerin Filtre Olabilirliği Onların Büyüklükleri İle Ters İlişkilidir. Birçok kapillere göre glomerül kapiller zarı daha kalındır, fakat çok daha fazla pora sahip olduğundan suyu yüksek hızda filtre eder. Filtrasyon hızının yüksek olmasına karşın, glomerül filtrasyon engeli elektrik yüklerine ve büyüklüklerine göre, hangi molekülün filtre edileceğinin belirlenmesinde seçici davranır.

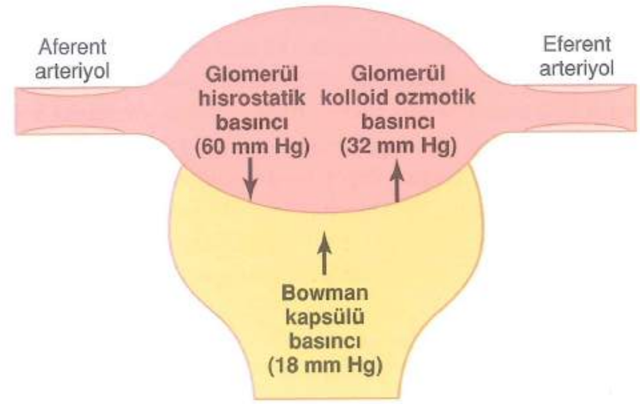
Tablo 27-1'de değişik moleküllerin büyüklüğünün, filtre olabilirliğine etkisi listelenmiştir. Bir maddenin filtre olabilirliği 1,0 ise, o madde su gibi serbestçe filtrasyona uğrar demektir. Filtre olabilirliğin 0,75 olması ise bir maddenin suyun geçiş hızının %75'i oranında filtre olduğu anlamını taşır. Sodyum gibi elektrolitler ve glikoz gibi küçük organik bileşiklerin serbestçe filtre edildikleri hatırlanmalıdır. Moleküllerin molekül ağırlığı albümininkine yaklaşırken filtre olabilirlikleri de hızla azalarak sıfıra yaklaşır.

Negatif Yüklü Büyük Moleküller Aynı Büyüklükteki Pozitif Yüklü Moleküllere Oranla Daha Zor Filtre Olurlar. Plazma proteinlerinden albüminin molekül çapı sadece 6 nanometre civarındadır; oysa glomerül zarının porları 8 nanometre (80 angstrom) civarındadır. Albüminin negatif yüklü oluşu ve glomerül kapiller duvar proteoglikanlarının negatif yüklerinin sebep olduğu elektrostatik itme nedeni ile albüminin filtrasyonu kısıtlanmıştır.

Şekil 27-3 farklı molekül ağırlığındaki dekstranların glomerülden filtrasyonuna elektrik yükünün nasıl etki ettiğini göstermektedir. Dekstranlar nötral, negatif veya pozitif yüklü olarak üretilebilen polisakkaritlerdir. Herhangi bir molekül çapına sahip pozitif yüklü moleküllerin negatif yüklü olanlara göre daha kolay filtre edildiklerine dikkat ediniz. Aynı molekül ağırlığına sahip nötral dekstranlar, pozitif yüklü olandan daha kolay filtre edilir. Filtre olabilirlikteki bu farklılıkların sebebi, normalde net



Şekil 27-3. Dekstranın moleküler çap ve elektriksel yükünün glomerül kapillerlerinden filtre olabilirliğine etkisi. 1,0 değeri maddenin su kadar serbestçe filtre olduğunu, 0 değeri ise filtre olamadığını gösterir. Dekstranlar, farklı molekül ağırlıkları ile yada negatif veya pozitif yüklü nötral moleküller olarak üretilebilen polisakkaritlerdir.



Net filtrasyon basıncı (10 mm Hg) = Glomerül hidtostatik basıncı (60 mm Hg) − Bowman kapsülü basıncı (18 mm Hg) − Glomerül onkotik basıncı (32 mm Hg)

Şekil 27-4. Glomerül kapiller damarlarından filtrasyona neden olan kuvvetlerin özeti. Gösterilen değerler sağlıklı insanlar için tahmini değerlerdir.

negatif yüke sahip plazma proteinlerine negatif yüklü bazal zarın ve podositlerin önemli sınırlama getirmesidir.

Bazı böbrek hastalıklarında böbrekte belirgin bir histolojik değişiklik olmadan önce bazal zarın negatif yükü kaybolur. Bu negatif yük kaybının nedeni henüz belirsiz olmakla birlikte, glomerül kapillerinde ya da podosit proteinlerinde anyonları azaltacak anormal T hücre sitokin sekresyonunun olduğu immünolojik bir yanıt ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. *Minimal değişiklik nefropatisi* adı verilen bu durumda bazal zardaki negatif yüklerin kaybı sonucu, bazı düşük molekül ağırlıklı proteinler, özellikle albümin filtre edilir ve idrara çıkar. Bu duruma *proteinüri* veya *albüminüri* adı verilir. Minimal değişiklik nefropatisi, özellikle çocuklarda sık olmakla birlikte, otoimmün bozukluğu olan yetişkinlerde de görülebilmektedir.

GFR'NİN BELİRLEYİCİLERİ

GFR; (1) glomerül zarı boyunca etki eden hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçların toplamı olan *net filtrasyon basıncı* ve (2) glomerül kapiller filtrasyon katsayısı K_f tarafından belirlenir. Matematiksel olarak, GFR, K_f katsayısı ve *net filtrasyon basıncının* çarpımına eşittir şeklinde ifade edilir.

$$GFR = K_f \times \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Net filtrasyon basıncı, glomerül kapillerlerden filtrasyonu kolaylaştıran veya engelleyen kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların toplamını verir (**Şekil 27-4**). Bu kuvvetlere; (1) filtrasyonu teşvik eden glomerül kapilleri içindeki hidrostatik basınç (glomerül hidrostatik basıncı P_G), (2) filtrasyona zıt yönde olan kapillerin dışında Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç (P_B), (3) filtrasyona karşı duran glomerül kapillerindeki plazma proteinlerinin kolloid ozmotik basıncı ($\square_G$) ve (4) filtrasyonu kolaylaştıran Bowman kapsülü içindeki proteinlerin kolloid ozmotik basıncı ($\square_B$) dahildir. (Normal koşullar altında glomerül filtratındaki proteinlerin konsantrasyonu o denli düşüktür ki Bowman kapsülü içindeki sıvının kolloid ozmotik basıncı sıfır olarak kabul edilir.)

Bu nedenle GFR,

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

şeklinde ifade edilebilir.

GFR'nin normal belirleyicileri her ne kadar insanlarda doğrudan ölçülmemişse de, bu değerler köpek ve sıçan gibi hayvanlarda tahmin edilebilmiştir. Hayvanlardan elde edilen bu sonuçlar temel alınarak insanlarda filtrasyonu sağlayan veya ona zıt yöndeki kuvvetlerin yaklaşık normal değerlerinin aşağıdaki gibi olduğuna inanılmaktadır (bkz. **Şekil 27-4**).

Filtrasyonu Kolaylaştıran Kuvvetler (mm Hg)	
Glomerül hidrostatik basıncı	60
Bowman kapsülü kolloid ozmotik basıncı	0
Filtrasyona Zıt Yöndeki Kuvvetler (mm Hg)	
Bowman kapsülü hidrostatik basıncı	18
Glomerül kapiller kolloid ozmotik basıncı	32
Net filtrasyon basıncı = 60 -18 - 32 = + 10 mm Hg	

Bu değerlerin bazıları farklı fizyolojik koşullarda belirgin şekilde değişebilirken diğerleri aşağıda tartışıldığı gibi, özellikle hastalık hallerinde değişir.

GLOMERÜL KAPİLLERİ FİLTRASYON KATSAYISININ (K_F) ARTMASI GFR'Yİ ARTIRIR

K_f glomerül kapillerlerinin sıvı iletkenliğini ve yüzey alanını gösteren bir ölçümdür. K_f doğrudan ölçülemez; ancak glomerül filtrasyonunun net filtrasyon basıncına bölünmesi ile deneysel olarak hesaplanabilir:

$$K_f = GFR / \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Her iki böbrek için toplam GFR yaklaşık 125 ml/dakika ve net filtrasyon basıncı 10 mm Hg olduğu için K_f yaklaşık 12,5 ml/dakika/mm Hg olarak hesaplanır. K_f böbreğin 100 gramı başına ifade edildiği zaman, ortalama 4,2 ml/dakika/mm Hg/100 gr böbrek ağırlığı değeri elde edilir ki, bu değer vücudun diğer bölgelerindeki kapiller sistemlerin çoğunun K_f değerinden 400 kez daha fazladır. Ortalama K_f vücudun diğer bütün dokularında 100 gram başına sadece 0,01 ml/dakika/mm Hg'dır. Glomerül kapillerlerindeki bu yüksek K_f sıvı filtrasyon hızının fazla olmasına katkıda bulunur.

K_f'nin artışının GFR'yi artırıp, azalmış K_f'nin GFR'yi azaltmasına karşılık, K_f değişiklikleri, GFR'nin günden güne düzenlenmesinde olasılıkla temel bir mekanizma değildir. Üstelik bazı hastalıklar fonksiyon gören glomerül kapiller sayısını azaltarak filtrasyon yüzey genişliğini azaltır veya glomerül kapillerinin zar kalınlığını artırarak ve sıvı geçirgenliğini azaltarak K_f'yi azaltır. Örneğin, kronik kontrolsüz hipertansiyon ve diyabetes mellitusta glomerül kapillerinin zar kalınlığı artarak K_f değeri giderek azalır ve sonunda kapillerlerde o denli şiddetli hasar olur ki kapiller fonksiyonunda tamamen veya ciddi kayıp oluşur.

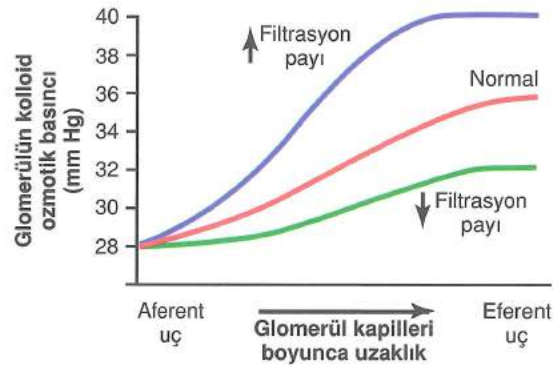
ARTMIŞ BOWMAN KAPSÜLÜ HİDROSTATİK BASINCI GFR'Yİ AZALTIR

Deney hayvanlarının Bowman kapsülü ve proksimal tübülün farklı noktalarında, mikropipetler kullanarak yapılan doğrudan hidrostatik basınç ölçümleri, normal koşullarda insanlarda Bowman kapsülü basıncının 18 mm Hg kadar olmasının mantıklı bir tahmin olacağını düşündürmektedir. Bowman kapsülü içinde hidrostatik basınç artışı GFR'yi azaltırken, bu basıncın azalması ile GFR artar. Ancak Bowman kapsülündeki basınç değişiklikleri GFR'nin düzenlenmesinde temel etmen değildir.

İdrar yollarının tıkanması ile ilişkili bazı patolojik durumlarda, Bowman kapsülü basıncı belirgin şekilde artarak GFR'nin ciddi derecede azalmasına neden olur. Örneğin, kalsiyum veya ürik asitin çökelmesi "taşlar"a yol açabilir ve idrar kanalının akımını tıkayarak Bowman kapsülü basıncını artırır. Bu durum GFR'yi azaltır ve sonunda *hidronefroz*'a (böbrek pelvisinin ve kalikslerinin gerilmesi ve genişlemesi) neden olur ve tıkanma ortadan kaldırılmadığı takdirde böbreğe hasar verebilir ve yıkımına neden olabilir.

ARTMIŞ GLOMERÜL KAPİLLER KOLLOİD OZMOTİK BASINCI GFR'Yİ AZALTIR

Kan aferent arteriyolden glomerül kapillerleri yolu ile eferent arteriyollere geçerken plazma protein konsantrasyonunda %20 civarında artış olur (**Şekil 27-5**). Bu artışın nedeni kapillerlerde sıvının yaklaşık beşte birinin Bowman



Şekil 27-5. Glomerül kapilleri boyunca akan plazmadaki kolloid ozmotik basınç artışı. Normal olarak glomerül kapillerlerinde sıvının beşte biri Bowman kapsülü içine filtre olur; bu sayede filtre olamayan proteinler yoğunlaşır. Filtrasyon payındaki artış (glomerül filtrasyon hızı/böbrek plazma akımı) glomerül kapillerleri boyunca plazma kolloid ozmotik basıncının hızını artırırken, filtrasyon payındaki azalış aksi etki gösterir.

kapsülü içine filtre olması, böylece filtre olmayan plazma proteinlerinin yoğunlaşmasıdır. Glomerül kapillerlerine giren plazmanın normal kolloid ozmotik basıncının 28 mm Hg olduğu varsayılırsa, kan, kapillerlerin eferent arteriyol ucuna ulaştığı zaman bu değer 36 mm Hg' ya yükselir. Bundan dolayı glomerül kapillerinde plazma proteinlerinin ortalama kolloid ozmotik basıncı 28 ile 36 mm Hg arasında veya 32 mm Hg kadardır.

Glomerül kapillerinde kolloid ozmotik basınç bu nedenle iki faktör tarafından belirlenir: (1) arteryel plazma kolloid ozmotik basıncı ve (2) glomerül kapillerlerinden filtre olan plazma payı (filtrasyon payı). Arteryel plazma kolloid ozmotik basıncının artması glomerül kapillerinin kolloid ozmotik basıncını artırır; bu da GFR'nin azalmasına neden olur.

Filtrasyon fraksiyonunun artması da plazma proteinlerini konsantre eder ve glomerül kolloid ozmotik basıncını artırır (bkz. **Şekil 27-5**). Filtrasyon fraksiyonu, GFR/böbrek plazma akımı olarak tanımlandığından, filtrasyon fraksiyonu GFR'nin artması ile veya böbrek plazma akımının azalması ile artırılabilir. Örneğin, böbrek plazma akımında GFR'de başlangıçta değişme olmaksızın bir azalış, filtrasyon fraksiyonunda artışa neden olacak, bu da glomerül kapillerinde kolloid ozmotik basıncını yükselterek GFR'de düşmeye yol açacaktır. Bu sebeple böbrek plazma akımındaki değişiklik, glomerül hidrostatik basınçdaki değişiklikten bağımsız olarak GFR'yi etkileyebilir.

Böbrek kan akımı artışı ile başlangıçta daha az bir plazma payı glomerül kapillerinin dışına filtre edilir ve glomerül kapillerinde kolloid ozmotik basınçta daha yavaş bir artışa neden olarak GFR üzerinde daha az baskılayıcı etki gösterir. *Bunun sonucu olarak, sabit bir glomerül hidrostatik basıncında bile, glomerül içine daha hızlı kan*

akımı GFR'de artışa yol açar ve glomerüle daha yavaş hızda kan akımı GFR'de azalmaya neden olur.

ARTMIŞ GLOMERÜL KAPİLLER HİDROSTATİK BASINCI GFR'Yİ ARTIRIR

Glomerül kapillerlerinde hidrostatik basınç normal koşullarda 60 mm Hg olarak hesaplanmıştır. Glomerülün hidrostatik basınç değişiklikleri GFR'nin fizyolojik düzenlenmesinde temel rol oynar. Glomerül hidrostatik basıncının artması GFR'yi artırır, glomerül hidrostatik basıncının azalması GFR'yi azaltır.

Glomerül hidrostatik basıncını, her biri fizyolojik kontrol altında olan üç değişken tayin eder: (1) *arter basıncı*, (2) *aferent arteriyol direnci* ve (3) *eferent arteriyol direnci*.

Arteryel basınç artışı glomerül hidrostatik basıncında yükselmeye yol açarak GFR'yi artırır (Ancak aşağıda tartışıldığı gibi bu etki, kan basıncı dalgalanmalar gösterirken glomerül basıncını oldukça sabit tutan otoregülatör mekanizmalar ile tamponlanır).

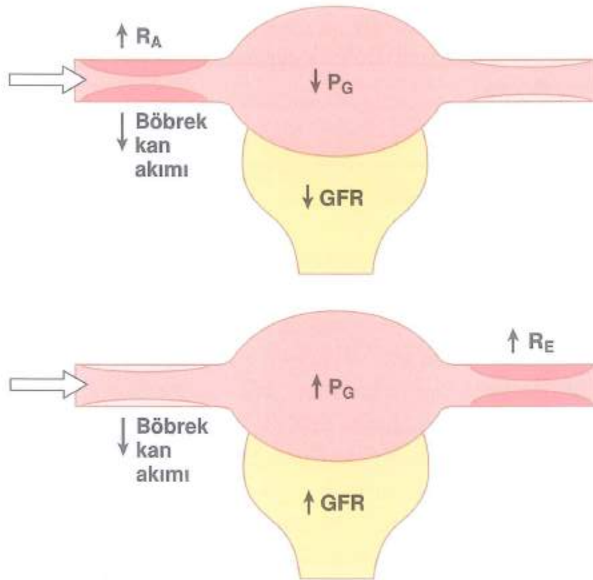
Aferent arteriyolde direnç artışı glomerül hidrostatik basıncını ve GFR'yi azaltır (**Şekil 27-6**). Aksine, aferent arteriyol genişlemesi, hem glomerül hidrostatik basıncını hem de GFR'yi artırır.

Eferent arteriyollerin daralması glomerül kapillerinden kanın çıkışına karşı direnci artırır. Bu durum glomerül kapillerinde hidrostatik basıncı artırır ve eferent arteriyol direnci yüksek kaldığı sürece böbrek kan akımı çok fazla azalmaz; GFR hafifçe artar (bkz. **Şekil 27-6**). Ancak, eferent arteriyol daralması aynı zamanda böbrek kan akımını da azalttığından, eferent arteriyol direnci artarken filtrasyon payı ve glomerül kolloid ozmotik basıncı da artar. Bu durumda, eğer eferent arteriyoldeki daralma fazlaysa (normalin 3 katı kadar artmışsa) kolloid ozmotik basınçtaki artış, eferent arteriyol daralmasının neden olduğu glomerül kapiller hidrostatik basıncındaki artışı aşar. Bu ortaya çıktığı zaman filltrasyonu sağlayan *net kuvvet* gerçekte azalarak GFR'de bir azalmaya sebep olur.

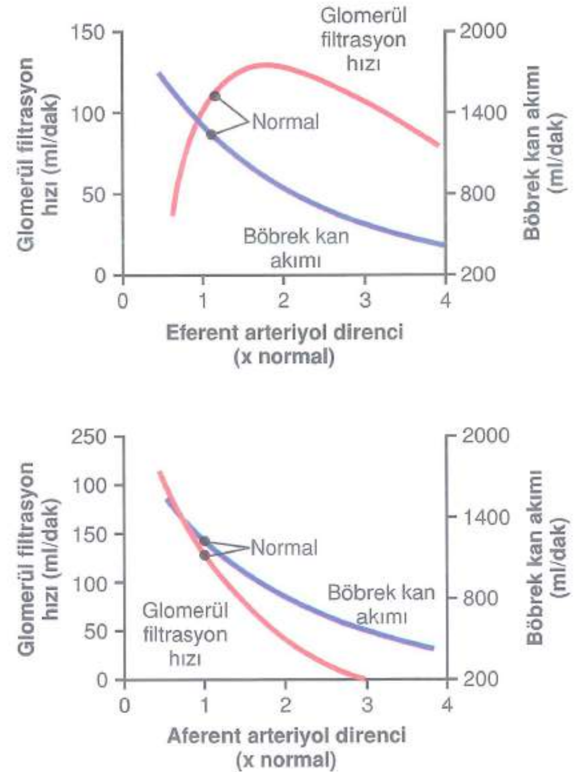
Böylece eferent arteriyol daralması GFR üzerine bifazik bir etkiye sahiptir (**Şekil 27-7**). Orta dereceli daralmada GFR'de hafif bir artış vardır; fakat şiddetli daralmada GFR azalır. Şiddetli daralmada GFR'deki azalmanın esas nedeni şu şekilde açıklanabilir: Eferent daralma arttığı ve plazma protein konsantrasyonu yükseldiğinde Donnan etkisine bağlı olarak kolloid ozmotik basınçta doğrusal olmayan bir artış olur. Daha yüksek protein konsantrasyonu, kolloid ozmotik basıncını daha hızlı yükseltir; çünkü Bölüm 16'da tartışıldığı gibi, plazma proteinlerine bağlı iyonların karşılıklı etkileşimi, ayrıca ozmotik bir etki de gösterir.

Özetle aferent arteriyollerin daralması daima GFR'yi azaltır. Oysa eferent arteriyol daralmasının etkisi daralmanın şiddetine bağlıdır; orta şiddetteki daralma GFR'yi yükseltir, fakat şiddetli eferent arteriyol daralması (dirençte 3 katından daha fazla artış) GFR'de azalmaya yol açar.

Tablo 27-2 GFR'yi azaltabilen faktörleri özetlemektedir.



Şekil 27-6. Böbrek kan akımı, glomerül hidrostatik basıncı (P_G) ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) üzerine aferent arteriyol direncindeki (R_A, üst panel) ya da eferent arteriyol direncindeki (R_E, alt panel) artışların etkisi.



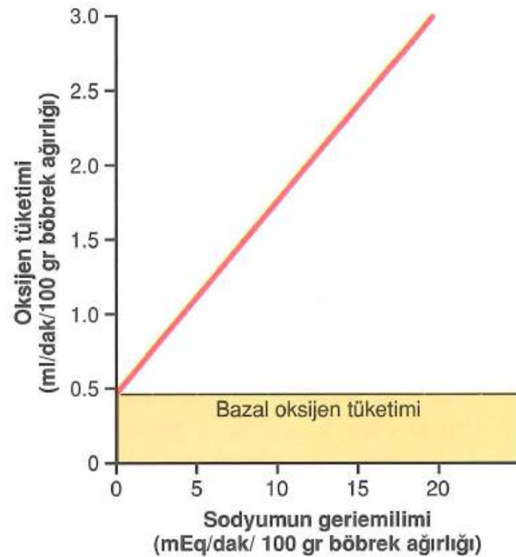
Şekil 27-7. Aferent arteriyolün direncindeki veya eferent arteriyolün direncindeki değişikliğin glomerül filtrasyon hızına ve böbrek kan akımına etkisi.

Tablo 27-2 Glomerül Filtrasyon Hızını Azaltan Faktörler

Fiziksel Belirleyiciler*	Fizyolojik/Fizyopatolojik Nedenler
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow$GFR	Böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow$GFR	İdrar yolları tıkanıklığı (örn. böbrek taşı)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow$GFR	$\downarrow$ Böbrek kan akımı, plazma proteinlerinde artma
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow$GFR $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Arteryel kan basıncı (otoregülasyon nedeniyle küçük bir etkiye sahip)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Anjiyotensin II (Anjiyotensin II oluşumunu bloke eden ilaçlar)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	$\uparrow$ Sempatik aktivite, vazokonstriktör hormonlar (örn. norepinefrin, endotelin)

*Belirleyicilerde ters yöndeki değişim genellikle GFR'yi artırır.

A_p, Sistemik arteryel basınç; GFR, Glomerül filtrasyon hızı; K_f, glomerül filtrasyon katsayısı; P_B, Bowman kapsülü hidrostatik basıncı; π_G, Glomerül kapiller ozmotik basıncı; P_G, glomerül kapiller hidrostatik basıncı; R_A, aferent arteriyol direnci; R_E, eferent arteriyol direnci.



Şekil 27-8. Köpek böbreklerinde oksijen tüketimi ile sodyum geriemilimi arasındaki ilişki, *(Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271 782, 1960).*

BÖBREK KAN AKIMI

Ortalama 70 kg'lık bir insanda her iki böbreğe giden kan miktarı dakikada 1100 ml veya kalp debisinin %22'si kadardır. İki böbreğin birlikte toplam vücut ağırlığının sadece %0,4'ünü oluşturduğu dikkate alındığında diğer organlara göre böbreklerin çok fazla kan akımı aldıkları kolaylıkla görülebilir.

Diğer dokularda olduğu gibi, böbrekte de kan akımı besin maddelerini taşır ve metabolik atıkları uzaklaştırır. Ancak böbrek kan akımı böbreğin bu gereksinimlerini karşılaması için gerekenden çok fazladır. Bu fazla kan akımının amacı, vücut sıvı hacimlerini ve madde yoğunluklarını hassas şekilde düzenlemek için gerekli yüksek glomerül filtrasyon hızı için yeterli plazmayı sağlamaktır. Beklenebileceği gibi böbrek kan akımını düzenleyen mekanizmalar, GFR kontrol mekanizmaları ve böbreklerin atım fonksiyonları ile yakından ilişkilidir.

BÖBREK KAN AKIMI VE OKSİJEN TÜKETİMİ

Gram başına doku ağırlığı esas alındığında kan akımı beyne göre 7 misli fazla iken, böbrekler beynin iki misli oksijen kullanırlar. Böylece böbreklere gelen oksijen metabolik ihtiyaçtan çok fazladır ve arteryel-venöz oksijen farkı diğer pek çok dokununkinden daha azdır.

Böbrekler tarafından kullanılan oksijenin büyük kısmı tübüllerden yapılan aktif sodyum geriemilimi ile ilişkilidir. Eğer böbrek kan akımı ve GFR azalırsa az sodyum filtre olacağından az sodyum geriemilir ve az oksijen harcanır. Bu nedenle oksijen tüketimi GFR ve sodyum filtrasyonu ile yakından ilişkili olan tübüldeki sodyum geriemilimi ile orantılı şekilde değişir (**Şekil 27-8**). Eğer glomerül filtrasyonu tamamen durursa, böbrekte sodyum emilimi de durur ve oksijen tüketimi normalin dörtte birine düşer. Geriye kalan oksijen miktarı böbrek hücrelerinin bazal metabolik gereksinimlerini yansıtır.

BÖBREK KAN AKIMINI BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Böbrek kan akımı; böbrek damarları arasındaki basınç farkının (böbrek arteri ve veni arasındaki hidrostatik basınç farkı) toplam böbrek damar direncine bölünmesi ile tayin edilir:

$$\frac{\text{(Böbrek arter basıncı - Böbrek ven basıncı)}}{\text{Toplam böbrek damar direnci}}$$

Böbrek arter basıncı, sistemik arter basıncına yakındır ve böbrek ven basıncı genellikle ortalama 3-4 mm Hg kadardır. Diğer damar yataklarında olduğu gibi böbrekteki toplam damar direnci arterler, arteriyoller, kapillerler ve venler dahil damarların her bir segmentindeki dirençlerin toplamından oluşur (**Tablo 27-3**).

Böbrek damarlarının direncinin çoğu interlobuler arterler, aferent arteriyoller ve eferent arteriyollerden oluşan üç önemli damar segmentine aittir. Bu damarların direnci, daha sonra tartışılacağı gibi, sempatik sinir sistemi, değişik hormonlar ve yerel böbrekiçi kontrol mekanizmaları ile kontrol edilir. Eğer böbrek arterinde ve veninde basınç sabit kalırsa, böbrekteki damar segmentlerinden herhangi birinde direnç artışı, böbrek kan

Tablo 27-3 Normal Böbrek Dolaşımında Yaklaşık Basınçlar ve Damar Dirençleri

	Damardaki Basınç (mm Hg)		
Damar	**Başlangıç**	**Son**	**Toplam Böbrek Damar Direncinin Yüzdesi**
Böbrek arteri	100	100	≈0
İnterlober, arkuat ve interlobuler arterler	≈100	85	≈16
Aferent arteriyol	85	60	≈26
Glomerül kapillerleri	60	59	≈1
Eferent arteriyol	59	18	≈43
Peritübüler kapillerler	18	8	≈10
İnterlober, interlobüler ve arkuat venler	8	4	≈4
Böbrek veni	4	≈4	≈0

akımında azalmaya yol açar; buna karşın damar direncindeki azalma böbrek kan akımını artırır.

Her ne kadar böbrek kan akımı üzerine arteryel basınç değişikliklerinin bazı etkileri bulunsa da, böbrekler arter basıncı 80 ile 170 mm Hg sınırları arasında değişirken böbrek kan akımını ve GFR'yi oldukça sabit tutacak *otoregülasyon* adı verilen etkin mekanizmalara sahiptir. Bu otoregülasyonun etkinliği, bu bölümün daha sonraki kısımlarında detayları ile tartışılacağı gibi tamamen böbreğe özgü mekanizmalar aracılığı ile gerçekleşir.

BÖBREK KORTEKSİNİN KAN AKIMI İLE KARŞILAŞTIRILDIĞINDA BÖBREK MEDULLASININ VAZA REKTASINDA KAN AKIMI ÇOK DÜŞÜKTÜR

Böbreğin dış kısmı olan böbrek korteksi, böbrek kan akımının önemli bir kısmını alır. Böbreğin medullasındaki kan akımı toplam böbrek kan akımının sadece %1-2'sini oluşturur. Böbreğin medullasına giden kan, peritübül kapiller sisteminin özelleşmiş bir kısmı olan *vaza rekta* tarafından sağlanır. Bu damarlar medullada Henle kıvrımlarına paralel olarak derinlere ilerler ve sonra kortekse dönerek venöz sisteme dökülür. Bölüm 29'da anlatıldığı gibi vaza rekta böbreklerin konsantre idrar yapmasında önemli bir rol oynar.

BÖBREK KAN AKIMININ VE GLOMERÜL FİLTRASYONUNUN FİZYOLOJİK KONTROLÜ

Çok değişken ve fizyolojik kontrole bağlı olarak değişebilen GFR'yi belirleyici temel etkenler, glomerüldeki

Tablo 27-4 GFR'yi Etkileyen Hormonlar ve Otakoidler

Hormon ya da Otakoid	GFR'ye etkisi
Norepinefrin	↓
Epinefrin	↓
Endotelin	↓
Anjiyotensin II	↔ (↓ önler)
Endotel-kaynaklı nitrik oksit	↑
Prostaglandinler	↑

hidrostatik basınç ve glomerülün kapiller kolloid ozmotik basıncıdır. Bu değişkenler sempatik sinir sisteminden, hormonlardan ve otakoidlerden (böbreklerden salgılanan ve yerel olarak etki eden vazoaktif maddeler) ve böbreğin içindeki diğer geribildirim kontrollerinden de etkilenirler.

SEMPATİK SİNİR SİSTEMİNİN KUVVETLİ UYARILMASI GFR'Yİ AZALTIR

Aferent ve eferent arteriyoller dahil bütün böbrek damarları, özellikle sempatik sinir liflerinden zengindir. Böbrek sempatik sinirlerinin kuvvetli uyarılması böbrek arteriyollerini daraltabilir ve böbrek kan akımı ve GFR'yi azaltabilir. Orta veya hafif sempatik uyarı, GFR ve böbrek kan akımı üzerinde az etkiye sahiptir. Örneğin, karotid sinüs baroreseptörlerindeki veya kardiyopulmoner reseptörlerdeki basınçlarda orta derecede azalma sonucunda oluşan sempatik sinir sisteminin refleks uyarılmasının, böbrek kan akımı ve GFR üzerine etkisi azdır. Üstelik Bölüm 28'de tartışılacağı gibi, böbreğin sempatik aktivitesinde hafif artış bile, böbrekte tübül geriemilimini artırarak, sodyum ve su atımının azalmasına neden olabilir.

Savunma reaksiyonu, beyin iskemisi ya da ağır kanamada olduğu gibi, birkaç dakika ile birkaç saat arasında süren şiddetli, akut bozukluklarda GFR'nin azalmasındaki en önemli etken böbreğin sempatik sinirleri gibi görünmektedir. Normal istirahatteki sağlıklı bir insanda böbreklerde sempatik tonusun rolü oldukça azdır.

BÖBREK DOLAŞIMININ HORMONLAR VE OTAKOİDLERLE KONTROLÜ

Tablo 27-4'de özetlendiği gibi GFR'ye ve böbrek kan akımına etki edebilen pek çok hormon ve otakoid vardır.

Norepinefrin, Epinefrin ve Endotelin Böbrek Damarlarını Daraltır ve GFR'yi Azaltır. Aferent ve eferent arteriyolleri daraltan ve GFR'de ve böbrek kan akımında azalmaya yol açan hormonlar arasında adrenal medulladan salgılanan *norepinefrin* ve *epinefrin* bulunur. Genellikle bu hormonların kan seviyeleri sempatik sinir sisteminin aktivitesine paraleldir; böylece şiddetli kanama

gibi olağanüstü koşullar hariç, norepinefrin ve epinefrin böbrek hemodinamiğine çok az etkilidir.

Bir başka damar daraltıcı olan *endotelin,* diğer dokular gibi böbrek damarlarının hasar görmüş endotel hücrelerinden serbestlenen bir peptittir. Bu otakoidin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bir kan damarı yaralandığı zaman, hasar gören endotelden salgılanan bu güçlü vazokonstriktör (kan kaybını azaltarak) hemostaza katkıda bulunabilir. Plazma endotelin seviyeleri damar hasarı ile birlikte olan gebelik toksemisi, akut böbrek yetmezliği ve kronik üremi gibi bazı hastalık durumlarında artar ve bu fizyopatolojik koşulların bazılarında da azalmış GFR ve böbrek vazokonstriksiyonuna katkıda bulunabilir.

Anjiyotensin II Birçok Fizyolojik Koşulda Tercihen Eferent Arteriyolleri Daraltır. Güçlü bir damar daraltıcı olan *anjiyotensin II*, hem sistemik dolaşımda, hem de böbreklerde yapıldığı için, yerel olarak üretilen bir otakoid olduğu kadar sistemik dolaşımda bulunan bir hormon olarak da kabul edilir. Anjiyotensin II reseptörleri böbreğin hemen hemen tüm kan damarlarında vardır. Fakat düşük sodyum diyeti veya böbrek arterinin darlığına bağlı böbrek perfüzyon basıncının azalması gibi renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması ile ilişkili birçok fizyolojik koşulda preglomerül damarları, özellikle aferent arteriyoller, anjiyotensin II'ye bağlı kasıcı etkiye karşı kısmen korunmuştur. Bu korunma, anjiyotensin II'nin bu kan damarlarındaki vazokonstriktör etkisine karşı koyan, özellikle *nitrik oksit* ve *prostaglandinler* gibi vazodilatatörlerin salgısına bağlıdır.

Buna karşın eferent arteriyoller anjiyotensin II'ye oldukça hassastır. Anjiyotensin II tercihen eferent arteriyolleri daralttığı için, artmış anjiyotensin II seviyeleri, böbrek kan akımını azaltırken glomerül hidrostatik basıncını artırır. Artmış anjiyotensin II yapımının, genellikle GFR'yi azaltma eğilimine yol açan, arteryel basınçta düşme ya da hacim azalması gibi koşullarda görüldüğü unutulmamalıdır. Bu koşullarda artmış anjiyotensin II düzeyi eferent arteriyolü daraltarak glomerül hidrostatik basıncının ve GFR'nin azalmasını *önler;* ancak aynı zamanda eferent arteriyol daralmasına bağlı böbrek kan akımındaki azalma, peritübül kapillerlere olan kan akımının azalmasına yol açarak Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, suyun ve sodyumun geriemiliminin artmasına neden olur.

Böylece düşük sodyum diyeti ile veya hacim azalmasında görülen artmış anjiyotensin II seviyeleri, GFR'nin korunmasına, üre, kreatinin gibi atılmaları glomerül filtrasyonuna bağlı olan metabolik atıkların normal atılmasına yardım eder; ayni zamanda anjiyotensin II'nin oluşturduğu eferent arteriyol daralması, sodyum ve su geriemilimini artırarak kan basıncını ve kan hacmini normale çevirir. Anjiyotensin II'nin GFR "otoregülasyon"una yardımcı olan bu etkisi bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Endotel-Kaynaklı Nitrik Oksit, Böbrek Damar Direncini Azaltır ve GFR'yi Artırır. *Endotel-kaynaklı nitrik oksit*, bütün vücut damarlarının endotelinden salgılanan ve damar direncini azaltan bir otakoiddir. Bazal seviyedeki nitrik oksit yapımı, normal miktarda sodyumun ve suyun uzaklaşılmasına olanak tanıdığı için, böbreklerde vazodilatasyonun korunmasında önemli gibi gözükmektedir. Dolayısıyla böbreklerde nitrik oksit yapımını inhibe eden ilaçların verilmesi, böbrek damar direncini artırarak GFR'yi ve idrarla sodyumun atılmasını azaltır ve sonuçta kan basıncının yükselmesine sebep olur. Bazı aterosklerozlu ve hipertansif hastalarda, vasküler endotel hasarı ve bozulmuş nitrik oksit yapımı, böbrek damarının daralmasına ve kan basıncının yükselmesine katkıda bulunabilir.

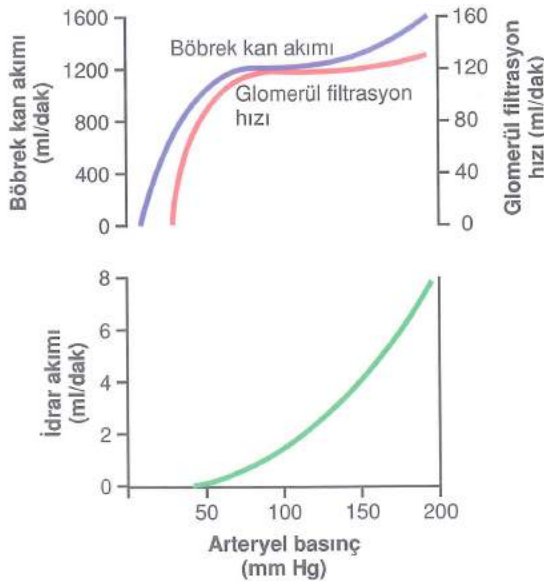
Prostaglandinler ve Bradikinin Böbrek Damar Direncini Azaltır ve GFR'yi Artırma Eğilimi Gösterir. Damarları genişleten ve böbrek kan akımını ve GFR'yi artıran diğer hormonlar ve otakoidler arasında prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2) ve bradikinin sayılabilir. Bu maddeler Bölüm 17'de anlatılmıştır. Bu vazodilatör maddelerin normal koşullarda böbrek kan akımının ya da GFR'nin düzenlenmesinde temel bir görevi yok gibi görünmektedir; fakat sempatik sinirler ya da anjiyotensin II'nin böbrekteki vazokonstriktör etkilerini, özellikle aferent arteriyoller üzerindeki kasıcı etkisini zayıflatabilirler.

Prostaglandinler, aferent arteriyollerin daralmasını önleyerek GFR'de ve böbrek kan akımında aşırı azalmayı engelleyebilir. Örneğin, hacim azalması ve cerrahi girişim gibi stres koşullarında, aspirin benzeri prostaglandin sentezini inhibe eden steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların verilmesi GFR'de önemli azalmalara neden olabilir.

BÖBREK KAN AKIMININ VE GFR'NİN OTOREGÜLASYONU

Arteryel kan basıncında belirgin değişikliklere karşın böbrekiçi geribildirim mekanizmaları normalde böbrek kan akımını ve GFR'yi oldukça sabit tutarlar. Bu mekanizmalar vücuttan çıkarılmış, sistemik etkilerden bağımsız, kanla perfüze edilen böbreklerde de fonksiyon gösterirler. Böbrek kan akımının ve GFR'nin bu görece sabitliği *otoregülasyon* olarak adlandırılır (**Şekil 27-9**).

Böbrek dışındaki diğer dokuların çoğunda kan akımı otoregülasyonunun esas görevi, kan basıncı değişikliklerine karşın, dokulara oksijen ve diğer besinlerin getirilmesinin ve metabolizma yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmasının normal düzeyde tutulmasıdır. Böbreklere bu fonksiyonlar için gerekenden çok daha fazla kan gelmektedir. Böbreklerde otoregülasyonun ana görevi GFR'yi göreceli sabit tutmak ve su ve madde atımının hassas kontrolünü sağlamaktır.



Şekil 27-9. Böbreğin arter basıncındaki değişimler sırasında idrar akımında otoregülasyon oluşmamasına karşılık, böbrek kan akımının ve glomerül filtrasyon hızının otoregülasyonu.

Kişinin günlük aktiviteleri esnasında kan basıncında önemli oynamalar olmasına karşın GFR normalde gün boyunca kısmen sabit (otoregüle) kalır. Örneğin, kan basıncında 70-75 mm Hg'ya kadar varan düşme veya 160-180 mm Hg'ya kadar yükselmeler GFR'de sadece %10'dan az oranda bir değişiklik yapar. Genelde böbrek kan akımı GFR'yle paralel olarak düzenlenir, ama bazı belirli koşullarda GFR'nin otoregülasyonu daha etkindir.

BÖBREKLERDEN ATIMDAKİ AŞIRI DEĞİŞİKLİKLERİN ÖNLENMESİNDE GFR OTOREGÜLASYONUNUN ÖNEMİ

Böbreğin otoregülasyon mekanizmaları %100 mükemmel olmamakla birlikte, kan basıncındaki değişiklikler sonucu olabilecek GFR'deki, suyun ve çözünmüş maddelerin atılmasındaki potansiyel büyük değişiklikleri önler. Glomerül filtrasyon, tübül geriemilimi ve böbreklerden atımın görece büyüklüğü ve otoregülatör mekanizmalar olmadığında ortaya çıkabilecek böbreklerden atım değişiklikleri dikkate alındığında, otoregülasyonun nicel önemi anlaşılabilir.

Normalde GFR yaklaşık günde 180 litre'dir ve bunun 178,5 litresi tübülden geriemilir; 1,5 litre/gün sıvı idrarla atılır. Otoregülasyon yokluğunda kan basıncındaki kısmen küçük bir artış (100'den 125 mm Hg'ya) GFR'de benzer olarak %25'lik artışa sebep olacaktır (180 litre/gün'den 225 litre/gün). Eğer tübül geriemilimi 178,5 litre/gün değerinde sabit kalırsa, bu idrarın toplam miktarında 30 mislinden fazla artış yaparak idrar akımını 46,5 litre/gün'e çıkaracaktır (GFR ile tübül geriemilimi arasındaki fark). Toplam plazma miktarı sadece 3 litre olduğu için, böyle bir değişiklik kan hacmini çok çabuk azaltacaktır.

Fakat gerçekte arter basıncında böyle bir değişiklik iki nedenle idrar hacmini çok daha az etkiler: (1) böbrek otoregülasyonu GFR'de olacak büyük değişiklikleri önler ve (2) böbrek tübüllerinde *glomerülotübüler denge* denilen (Bölüm 28'de tartışılacak) ve GFR arttığında tübüllerin geriemilim hızını artırmaya olanak veren bir ilave uyum mekanizması vardır. Bu özel kontrol mekanizmalarına karşın arteryel kan basıncının artışı böbrekten suyun ve sodyumun atılmasına yine de önemli oranda etki yapar; buna *basınç diürezi* veya *basınç natriürezi* denir ve Bölüm 19 ve 30'da tartışılan bu mekanizma, vücut sıvı hacminin ve arteryel basıncın düzenlenmesinde çok önemlidir.

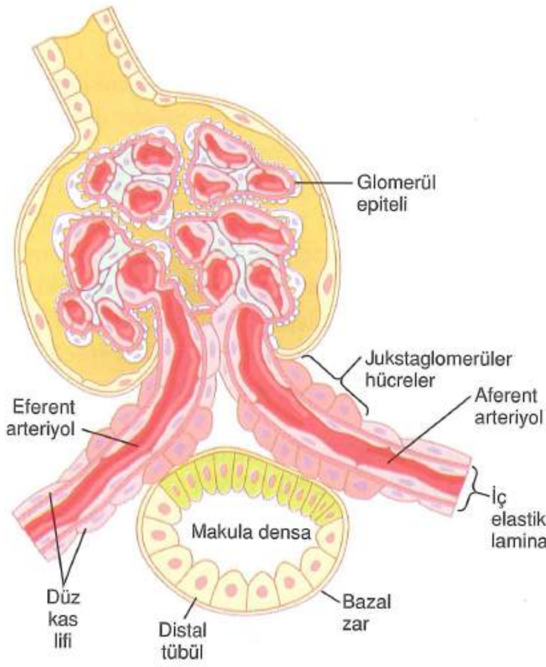
TÜBÜLOGLOMERÜL GERİBİLDİRİM VE GFR'NİN OTOREGÜLASYONU

Böbrekler otoregülasyon işlevini gerçekleştirmek için makula densadaki sodyum klorür yoğunluğu değişiklikleriyle, böbrek arteriyol direncinin kontrolü arasında bağlantı kuran bir geribildirim mekanizmasına sahiptir. Bu geribildirim, distal tübüle nispeten sabit miktarda sodyum klorür gönderilmesini garantilemeye yardım eder ve yokluğunda ortaya çıkacak olan ani ve büyük atılma değişikliklerini önler. Birçok halde bu geribildirim, böbrek kan akımının ve GFR'nin otoregülasyonunu birbirine paralel olarak yapar. Ancak bu mekanizma özel olarak distal tübüle ulaşan sodyum klorürün sabit tutulmasına yönelik olduğundan, aşağıda tartışılacağı gibi, böbrek kan akımında değişiklik pahasına GFR otoregülasyonunun gerçekleştiği örnekler oluşur. Diğer durumlarda, bu mekanizma aslında böbrek tübülünde sodyum klorür geriemilimindeki birincil değişikliklere yanıt olarak GFR'de değişikliklere neden olabilir.

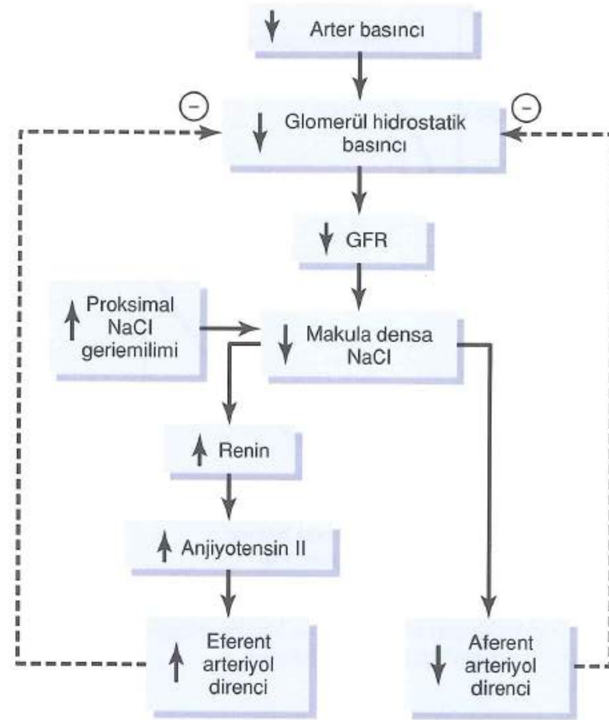
Tübüloglomerül geribildirim mekanizmasının GFR'yi kontrol için birlikte hareket eden iki bileşeni vardır: (1) aferent arteriyolün geribildirim mekanizması ve (2) eferent arteriyolün geribildirim mekanizması. Bu geribildirim mekanizmaları *jukstaglomerülerkompleksin* özel anatomik yerleşimine bağımlıdır (**Şekil 27-10**).

Jukstaglomerüler kompleks distal tübülün başlangıcındaki *makula densa* hücreleri ve aferent ve eferent arteriyollerin duvarlarındaki *jukstaglomerüler hücreler*den oluşur. Makula densa, aferent ve eferent arteriyollerle temas eden bölgede distal tübüldeki bir grup özelleşmiş epitel hücresidir. Makula densa hücrelerinin, arteriyollere doğru yönlenmiş hücreiçi sekresyon organelleri olan Golgi aygıtı içermeleri, bu hücrelerin arteriyolleri hedefleyen bir madde salgılayabileceklerini düşündürmektedir.

Makula Densa'da Sodyum Klorür Azalması Aferent Arteriyollerde Genişlemeye Sebep Olur ve Renin Salgısı Artar. Makula densa hücreleri tam olarak anlaşılmamış olan uyarılar aracılığı ile distal tübüle ulaşan sıvının hacim değişikliklerini algılarlar. Deneysel çalışmalar azalmış GFR'nin, Henle kolunda akımı



Şekil 27-10. Jukstaglomerüler aygıtın yapısı, nefron fonksiyonunun kontrolünde olası geribildirimin rolünü göstermektedir.



Şekil 27-11. Böbreğin arter basıncının azalması durumunda glomerül hidrostatik basıncının ve glomerül filtrasyon hızının (*GFR*) otoregülasyonu için makula densa geribildirim mekanizması.

yavaşlatabileceğini ve çıkan Henle kolunda sodyum ve klorür iyonlarının geriemiliminde artışa sebep olarak, makula densa hücrelerine ulaşan sodyum klorür konsantrasyonunun azalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. Sodyum klorür yoğunluğundaki bu azalma, makula densadan, iki ayrı etkiye sahip bir uyarı başlatır (**Şekil 27-11**): (1) Aferent arteriyol direncini azaltarak glomerül hidrostatik basıncını artırır ve GFR'nin normale dönmesine yardım eder, ve (2) reninin esas depolandığı yer olan aferent ve eferent arteriyollerin jukstaglomerüler hücrelerinden serbestlenmesini artırır. Bu hücrelerden salgılanan renin, bir enzim görevi yaparak anjiyotensin II'ye dönüşecek olan anjiyotensin I yapımını artırır. Sonuçta anjiyotensin II eferent arteriyolleri daraltır; böylece glomerül hidrostatik basıncını artırarak GFR'yi normale doğru çevirir.

Arteryel basınç değişiklikleri sırasında etkin bir GFR otoregülasyonu için tübüloglomerül geribildirim mekanizmasının bu iki bileşeni birlikte çalışarak özel anatomik bir oluşum olan jukstaglomerül aygıt aracılığı ile hem aferent hem eferent arteriyollere geribildirim uyarıları gönderirler. Bu mekanizmaların her ikisi birlikte çalışırken, arteryel basınçta 75 mm Hg ile 160 mm Hg arasında geniş oynamalar bile olsa, GFR çok az değişir.

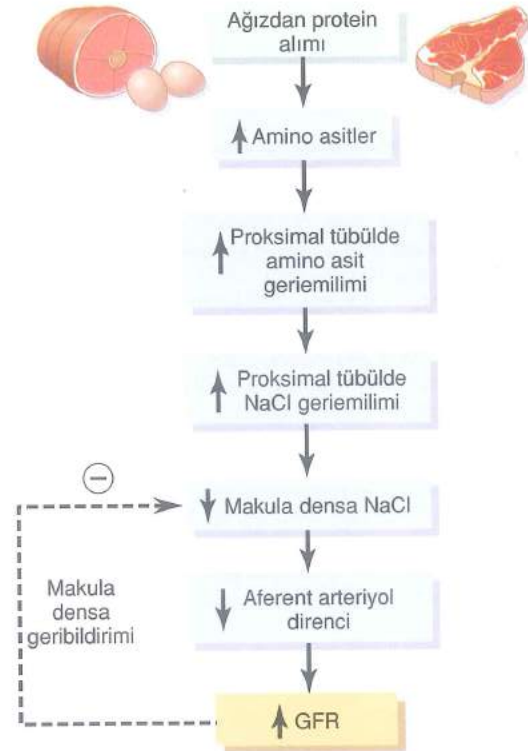
Böbrek Perfüzyonunun Azalması Sırasında Anjiyotensin II Yapımının Blokajı GFR'yi Daha da Azaltır. Yukarıda tartışıldığı gibi böbrek perfüzyon basıncı normalin altına düştüğü zaman anjiyotensin II'nin eferent arteriyollerde daha baskın olan daraltıcı etkisi glomerül hidrostatik basıncında ve GFR'de ciddi azalmaların önlenmesine yardım eder. Böbrek arteryel basıncı normalin altına düştüğünde anjiyotensin II'nin yapımını baskılayan (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) veya anjiyotensinin etkisini bloke eden (anjiyotensin II reseptör antagonistleri) ilaçların verilmesi GFR'de her zamankinden daha fazla azalmaya yol açar. Bu nedenle böbrek arter stenozu olan (böbrek arterinde kısmi tıkanıklık) yüksek kan basınçlı hastaların tedavisi esnasında bu ilaçların kullanılışının önemli bir yan etkisi, GFR'nin akut böbrek yetmezliğine sebep olacak kadar azalmasıdır. Yine de, takip altında, GFR'de ciddi azalma olmadığı sürece anjiyotensin II blokajı yapan ilaçlar, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diğer birçok durumda yararlı olabilecek tedavi ajanlarıdır.

GFR'NİN VE BÖBREK KAN AKIMININ MİYOJENİK OTOREGÜLASYONU

GFR'nin ve böbrek kan akımının nisbeten sabit tutulmasına katkıda bulunan ikinci bir mekanizma, arteryel basıncın artması esnasında gerime karşı kan damarlarının bireysel direnç yeteneğidir. Buna *miyojenik mekanizma* adı verilir. Bütün vücutta kan damarlarında (özellikle küçük arteriyollerde) tek tek yapılan çalışmalar, duvar geriminin

artmasına veya damar duvarının gerilmesine, damar düz kaslarının kasılarak cevap verdiğini göstermiştir. Damar duvarının gerilmesi, hücre dışından hücre içine kalsiyum girişinin artmasına ve Bölüm 8'de anlatılan mekanizmalarla, kasılmasına olanak verir. Bu kasılma damarın aşırı gerilmesinin önlenmesinde kullanılır ve aynı zamanda arteryel basınç arttığı zaman damar direncini artırarak, böbrek kan akımının ve GFR'nin aşırı artmasını önler.

Vücuttaki arteriyollerin olasılıkla pek çoğunda miyojenik mekanizma çalışıyorsa da, bunun böbrek kan akımı ve GFR otoregülasyonundaki önemi bazı fizyologlar tarafından sorgulanmaktadır; çünkü bu basınca duyarlı mekanizmanın tek başlarına GFR veya böbrek kan akımındaki değişiklikleri doğrudan algılama yolları yoktur. Diğer taraftan bu mekanizma böbreği hipertansiyona bağlı hasardan koruma açısından önemli olabilir. Kan basıncında ani artışa yanıt olarak, aferent arteriyollerin miyojenik kasıcı yanıtı saniyeler içinde oluşur ve böylece glomerül kapillerlerine artmış arteryel basıncın geçişi zayıflatılır.



Şekil 27-12. Yüksek proteinli bir öğünden sonra, artmış glomerül filtrasyon hızına aracılık eden makula densanın olası rolü.

Böbrek Kan Akımını ve GFR'yi Artıran Diğer Faktörler: Yüksek Protein Alımı ve Artmış Kan Glikozu. Pek çok koşulda GFR ve böbrek kan akımı nisbeten sabit ise de, bu parametrelerin anlamlı olarak değiştiği durumlar bulunmaktadır. Örneğin, *diyetle fazla protein alınmasının hem GFR'yi hem de böbrek kan akımını artırdığı bilinmektedir.* Kronik olarak yüksek proteinli diyette, diyetle fazla et alındığı durumlarda olduğu gibi, GFR'de ve böbrek kan akımındaki artışlar kısmen böbreklerin büyümesine bağlıdır. Kişi yüksek proteinli bir yemek yedikten sonra 1 veya 2 saat içinde, GFR'de ve böbrek kan akımında %20-30'luk artış olur.

Bu artışın olası açıklamalarından birisi aşağıdaki gibidir: Proteinden zengin yemek, proksimal tübülden geriemilim yolu ile, kan amino asit düzeyini artırır. Amino asitler ve sodyum; proksimal tübülden birlikte geriemildiği için artmış aminoasit geriemilimi aynı zamanda proksimal tübülden sodyum geriemilimini de teşvik eder. Makula densaya ulaşan sodyum miktarındaki bu azalma (bkz. **Şekil 27-12**), yukarıda bahsedildiği gibi, tübüloglomerül geribildirim mekanizması aracılığı ile aferent arteriyolde direnç düşmesine neden olur. Aferent arteriyolde direnç azalması böbrek kan akımını ve GFR'yi yükseltir. Artmış GFR, üre gibi protein metabolizmasının yıkım ürünlerinin atılmasını artırırken, sodyumun atılmasının hemen tamamen normal sınırlarda kalmasına olanak tanır.

Kontrolsüz diyabetes mellituslularda kan glikoz düzeyi çok yükseldiği zaman böbrek kan akımındaki ve GFR'deki belirgin yükselmeyi benzer bir mekanizma ile açıklamak mümkündür. Glikoz da, amino asitlerin bazıları gibi, proksimal tübülden sodyum ile birlikte geriemildiği için, tübüllere ulaşan glikoz miktarının artması, onunla birlikte fazla sodyumun geriemilmesine sebep olur. Bu da makula densaya ulaşan sodyum klorürün azalmasına, tübüloglomerül geribildirim mekanizması aracılığıyla aferent arteriyolün genişlemesine ve bunu izleyerek böbrek kan akımında ve GFR'de artışa neden olur.

Bu örnekler, böbrek kan akımının ve GFR'nin, tek başlarına tübüloglomerül geribildirimi ile denetlenen temel değişkenler olmadığını göstermektedir. Bu geribildirim mekanizmasının temel amacı idrarın son işlemlerden geçtiği yer olan distal tübüllere sabit miktarda sodyum klorürün ulaşmasını garantilemektir. Böylece, makula densadan önceki tübül bölgesinde sodyum emilimini artıran herhangi bir bozukluk böbrek kan akımında ve GFR'de artışa neden olacak, böylece su ve sodyum atılması normal düzeyde tutulabilecektir (bkz. **Şekil 27-12**).

Proksimal tübülde geriemilim azaldığında, olaylar dizisi aksi yönde oluşur. Örneğin, ortaya çıkan proksimal tübül hasarlarında (tetrasiklin gibi ilaçların yüksek dozda alımı ile veya civa gibi ağır metallerle zehirlenmede) tübülün sodyum klorürü geriemme yeteneğinde azalma vardır. Bunun sonucunda, fazla miktarda sodyum klorür distal tübüle ulaşır ve uygun düzeltme yapılmadığında hızla aşırı hacim kaybına neden olur. Bu koşullarda makula densaya ulaşan fazla miktarda sodyum klorüre yanıt olarak ortaya çıkan tübüloglomerül geribildirime bağlı oluşan böbrek damarlarının vazokonstriksiyonu, önemli düzeltici mekanizmalardan birisidir. Bu örnekler; sodyum klorürün, tübül sıvısındaki diğer çözünmüş maddelerin ve tübül sıvısı hacimlerinin distal tübüle uygun hızda ulaşmasını ve böylece bu maddelerin uygun miktarlarını idrarla atmayı garantileyen geribildirim mekanizmalarının önemini gösterir.

Kaynaklar

Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al: Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. Hypertension 54(2):393, 2009.

Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA: Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. Curr Opin Nephrol Hypertens 22:1, 2013.

Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C: Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. Heart Fail Rev 17:161, 2012.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation. Am J Physiol Renal Physiol 292:F1105, 2007.

Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? J Clin Invest 114:1412, 2004.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.

Guan Z, Inscho EW: Role of adenosine 5'-triphosphate in regulating renal microvascular function and in hypertension. Hypertension 58:333, 2011.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):s258, 1999.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hansell P, Welch WJ, Blantz RC, Palm F: Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 40:123, 2013.

Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. News Physiol Sci 19:7, 2004.

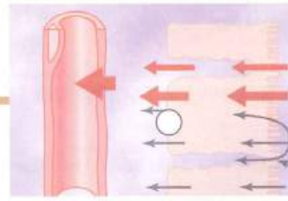
Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290:R1153, 2006.

Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA: Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. Hypertension 57:355, 2011.

O'Connor PM, Cowley AW Jr: Modulation of pressure-natriuresis by renal medullary reactive oxygen species and nitric oxide. Curr Hypertens Rep 12:86, 2010.

Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. Pflugers Arch 465:39, 2013.

Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension 61:1142, 2013



Böbrek Tübüllerinde Geriemilim ve Sekresyon

Glomerül filtratı böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce, tübülün birbirini izleyen *proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül* ve nihayet *toplayıcı kanal* bölümleri boyunca akar. Bu yol boyunca bazı maddeler seçici şekilde tübüllerden kana geriemilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır. Sonunda idrar oluşur ve idrardaki bütün maddeler aşağıda gösterildiği gibi, glomerül filtrasyonu, tübül geriemilimi ve tübül sekresyonundan oluşan üç ana böbrek işlevinin sonucunu temsil eder.

İdrarla atılma =
Glomerül filtrasyonu - Tübül geriemilimi + Tübül sekresyonu

Geriemilim, birçok maddenin idrarla atılma hızını belirlemede sekresyondan çok daha önemli rol oynar. Ancak, özellikle potasyum iyonları, hidrojen iyonları ve diğer birkaç maddenin daha idrarla atılmasından tübül sekresyonu sorumludur.

TÜBÜL GERİEMİLİMİ MİKTARCA FAZLADIR VE İLERİ DERECEDE SEÇİCİDİR

Tablo 28-1 tamamı böbreklerden serbestçe filtre olan ve değişken hızlarda geriemilen birçok maddeyi göstermektedir. Bu maddelerden herbirinin hangi hızda filtre olduğu şu şekilde hesaplanır:

Filtrasyon = Glomerül filtrasyon hızı
x Plazma konsantrasyonu

Bu hesaplamada maddelerin serbestçe filtre oldukları ve plazma proteinlerine bağlanmadıkları öngörülür. Örneğin, eğer plazma glikoz konsantrasyonu 1 gr/L ise, günde filtre olan glikoz miktarı yaklaşık olarak 180 L/gün x 1 gr/L veya 180 gr/gün'dür. Aslında, filtre olan glikozun normalde hiçbir miktarı atılmadığından, glikoz geriemilimi de 180 gr/gün'dür.

Tablo 28-1'de iki nokta hemen dikkati çeker. Birincisi, birçok maddenin glomerüllerden filtre olan ve tübüllerden geriemilen miktarları idrarla atılan miktarına kıyasla çok daha fazladır. Bunun anlamı, glomerül filtrasyonunda veya tübül geriemiliminde oluşabilecek küçük bir değişikliğin idrarla atılmada oldukça büyük bir değişiklik yapma potansiyeline sahip olduğudur. Örneğin glomerül filtrasyon hızı (GFR) sabit kalırsa, tübül geriemiliminde 178,5 litreden 160,7 litreye yüzde 10'luk bir azalma, günlük idrar hacmini 1,5 litreden 19,3 litreye çıkaracaktır (yaklaşık 13 kat artış). Ancak gerçekte tübül geriemilimi ve glomerül filtrasyonu sıkı bir şekilde denetlendiği için atılan idrar miktarında büyük dalgalanmaların olması engellenir.

İkincisi, *tübül geriemilimi* görece olarak seçici olmayan glomerül filtrasyonundan farklı olarak (proteinler veya proteinlere bağlı maddeler dışında, plazmada çözünen maddelerin hepsi filtre edilir) *oldukça seçicidir.* Glikoz ve amino asitler gibi bazı maddelerin hemen hemen tamamı tübüllerden geriemildiğinden, idrarla atılma hızları sıfırdır. Plazmadaki sodyum, klorür ve bikarbonat gibi birçok iyon da yüksek oranda geriemilime uğramakla birlikte, bunların geriemilim ve idrarla atılma hızları vücudun ihtiyacına bağlı olarak değişkendir. Diğer taraftan, üre ve kreatinin gibi yıkım ürünleri, tübüllerden çok az emilir ve oldukça fazla miktarda atılırlar.

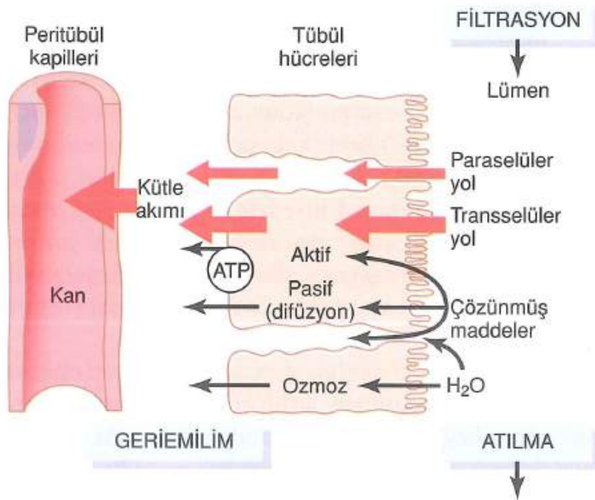
Böylece böbrekler, farklı maddeleri geriemdikleri hızı kontrol ederek, çözünmüş maddelerin birbirinden bağımsız olarak atılmasını düzenler ve vücut sıvı bileşiminin hassas kontrolünde temel rolü oynarlar. Bu bölümde, böbreklerde farklı maddelerin değişen hızda seçici olarak tübüllerden geriemilmesine veya salgılanmasına olanak tanıyan mekanizmalar tartışılacaktır.

TÜBÜL GERİEMİLİMİ PASİF VE AKTİF MEKANİZMALARI KAPSAR

Bir maddenin geriemilebilmesi için önce (1) tübül epitel zarından böbreğin hücrelerarası sıvısı içine ve sonra (2) peritübül kapiller zar aracılığı ile kana geri taşınması gerekir (**Şekil 28-1**). Bu nedenle, suyun ve çözünmüş maddelerin geriemiliminde bir seri taşınma basamağı bulunur. Tübül epitelinden hücrelerarası sıvıya taşınma, Bölüm 4'te vücudun diğer zarlarından taşınma için tartışılmış olan aynı temel mekanizmalar kullanılarak, aktif

Tablo 28-1 Farklı Maddelerin Böbrekler Tarafından Filtrasyon Geriemilim, ve Atılma Hızları

Madde	Filtre Olan Miktar	Geriemilen Miktar	Atılan Miktar	Filtre Olan Yükün Geri Emilim %'si
Glikoz (gr/gün)	180	180	0	100
Bikarbonat (mEq/gün)	4320	4318	2	>99,9
Sodyum (mEq/gün)	25.560	25.410	150	99,4
Klorür (mEq/gün)	19.440	19.260	180	99,1
Potasyum (mEq/gün)	756	664	92	87,8
Üre (gr/gün)	46,8	23,4	23,4	50
Kreatinin (gr/gün)	1,8	0	1,8	0



Şekil 28-1. Filtre olan suyun ve çözünmüş maddelerin tübül tümeninden epitel hücrelerini geçerek böbrek hücrelerarası yoluyla kana geriemilmesi. Çözünmüş maddeler hücrelerin içinden (*transelüler yol*) pasif difüzyon veya aktif taşıma ile veya hücrelerin arasından (*paraselüler yol*) difüzyonla geçerler. Su hücrelerin içinden veya arasından ozmoz yoluyla geçer. Suyun ve çözünmüş maddelerin hücrelerarası sıvıdan peritübül kapillerlerine geçmesi ultrafiltrasyon (*kütle akımı*) ile olur.

veya pasif taşınma ile gerçekleştirilir. Örneğin, çözünmüş maddeler veya su doğrudan hücre zarlarından geçebilecekleri gibi *(transselüler yol)*, hücreler arasındaki bağlantı bölgelerinden de geçebilirler *(paraselüler yol)*. Su ve çözünmüş maddeler tübül sıvısından hücrelerarası sıvıya geçtikten sonra, peritübül kapillerin duvarından kana *ultrafiltrasyon (kütle akımı)* ile geçerler. Bu olay hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetler aracılığı ile oluşmaktadır. Peritübül kapillerleri, diğer birçok kapillerin venöz ucu gibi davranır; çünkü burada, sıvı ve maddelerin hücrelerarası alandan damar içine geriemilmesini sağlayan net kuvvetler bulunur.

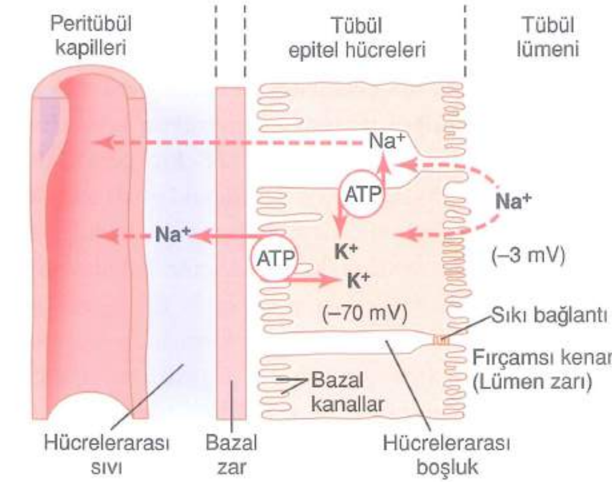
AKTİF TAŞIMA

Aktif taşıma, çözünür bir maddeyi elektrokimyasal farka karşı taşıyabilir ve metabolizmadan elde edilecek enerjiye gereksinim duyar. Adenozin trifosfat (ATP)'ın hidrolizi gibi, bir enerji kaynağıyla doğrudan eşleşmiş olan taşıma, *primer aktif taşıma* olarak isimlendirilir. Buna güzel bir örnek, böbrek tübüllerinin birçok bölümü boyunca işlev gösteren sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. İyon farkından kaynaklanan durumlarda olduğu gibi, bir enerji kaynağı ile *dolaylı* olarak eşleşen taşınmaya ise, *sekonder aktif taşıma* denir. Böbrek tübülünden glikozun geriemilimi, sekonder aktif taşımaya örnektir. Suda çözünen maddeler, tübüller tarafından aktif ve/veya pasif mekanizmalarla geriemilirken, su daima *ozmoz* adı verilen pasif (aktif olmayan) bir fiziksel mekanizma ile geriemilir. Ozmoz suyun, çözünmüş madde konsantrasyonu az (su konsantrasyonu fazla) olan bir bölgeden çözünmüş madde konsantrasyonu fazla (su konsantrasyonu az) olan bölgeye difüzyonu anlamına gelir.

Çözünmüş Maddeler Epitel Hücrelerinin İçinden veya Arasından Taşınabilir. Diğer epitel hücreleri gibi böbrek tübül hücreleri de *sıkı bağlantılarla* bir arada tutulurlar. Hücrelerarası yan boşluklar bu sıkı bağlantıların arkasında kalır ve tübül epitel hücrelerini birbirinden ayırır. Çözünmüş maddeler, *transselüler yolla* veya hücreler arasındaki sıkı bağlantıları ve hücrelerarası mesafeyi geçerek, yani *paraselüler yolla* da geriemilebilir veya salgılanabilirler. Sodyumun her iki yolla geçebilen bir madde olmasına karşın önemli kısmı transselüler yolla taşınır. Su, başta proksimal tübül olmak üzere nefronun bazı bölümlerinde paraselüler yolla geriemilirken potasyum, magnezyum ve klorür iyonları gibi suda eriyen maddeler de su ile birlikte taşınır.

Tübül Zarı Aracılığı ile Primer Aktif Taşıma ATP'nin Hidrolizine Bağlıdır. *Primer aktif taşımanın özel önemi çözünmüş maddeleri konsantrasyon farkına veya elektriksel farkına karşı taşıyabilmesidir.* Aktif taşıma için gereken enerji, zara bağlı ATPaz enzimi aracılığı ile ATP'nin hidrolizinden sağlanır. ATPaz aynı zamanda çözünmüş maddeleri bağlayan ve zardan geçiren taşınma mekanizmasının bir bileşenidir. Böbrekte bilinen primer aktif taşıyıcılar arasında, *sodyum-potasyum ATPaz, hidrojen ATPaz, hidrojenpotasyum ATPaz* ve *kalsiyum ATPaz* sayılabilir.

Şekil 28-2'de gösterildiği gibi, primer aktif taşımaya güzel bir örnek, proksimal tübül zarından sodyumun geriemilmesidir. Tübül epitel hücresinin bazolateral



Şekil 28-2. Tübül epitel hücrelerinden sodyumun aktif taşınmasının ana mekanizması. Bazolateral zardaki sodyum-potasyum pompası hücrenin içindeki sodyumu hücrenin dışına taşıyarak hücrenin içinde negatif elektrik yükü ve düşük sodyum konsantrasyonu yaratır. Düşük hücreiçi sodyum konsantrasyonu ve negatif elektriksel yük, sodyum iyonlarının tübül lümeninden fırçamsı kenar yolu ile hücrenin içine difüze olmasına neden olur.

tarafında bol miktarda bulunan sodyum-potasyum ATPaz sistemi ATP'yi hidrolize eder ve açığa çıkan enerjiyi sodyum iyonunu hücre içinden hücrelerarası mesafeye taşımak için kullanır. Aynı anda potasyum da hücrelerarası mesafeden hücrenin içine taşınır. Bu iyon pompasının çalışması, hücrenin içinin düşük sodyum ve yüksek potasyum konsantrasyonunu korur ve hücre içinde -70 milivolt civarında negatif bir yük yaratır. Sodyumun *bazolateral* zardan hücre dışına pompalanması, hücrenin *lümen tarafındaki* zarından sodyumun difüzyonunu kolaylaştırır. Bunun iki nedeni vardır: (1) Hücreiçi sodyum konsantrasyonunun düşük (12 mEq/L), tübül sıvısındaki sodyum konsantrasyonunun ise yüksek olması (140 mEq/L) nedeni ile hücreye sodyumu çeken bir konsantrasyon farkı vardır ve (2) hücrenin içindeki negatif, -70 milivoltluk potansiyel farkı, pozitif yüklü sodyum iyonlarını tübül lümeninden hücrenin içine çeker.

Sodyumun, sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile aktif geriemilimi tübüllerin büyük bölümünde gerçekleşir. Ayrıca nefronun bazı belirli kısımlarında, fazla miktarda sodyumun hücrenin içine hareketini kolaylaştıran faktörler de vardır. Proksimal tübülde zarın lümene bakan tarafında yüzey alanını yaklaşık 20 kat artıran yoğun bir fırçamsı kenar bulunur. Aynı zamanda zarın lümene bakan yüzeyinde, sodyum iyonlarını bağlayan ve hücre içine bırakarak sodyumun zardan *kolaylaştırılmış difüzyonla* hücreye taşınmasını sağlayan sodyumu taşıyıcı proteinler vardır. Bu sodyum-taşıyıcı proteinler, daha sonra tartışılacağı gibi, aynı zamanda glikoz ve amino asitler gibi diğer maddelerin sekonder aktif taşınmasında da oldukça önemlidir.

Böylece, tübül lümeninden kana net sodyum geriemilimi en az 3 basamakta gerçekleşir.

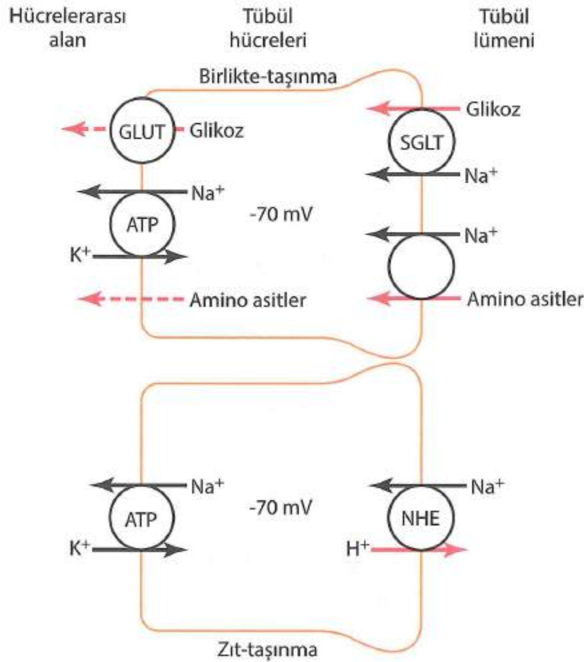
1. Sodyum, zarın bazolateral tarafındaki sodyumpotasyum ATPaz pompası tarafından oluşturulan elektrokimyasal farkın belirlediği yönde, lümen tarafındaki zardan (*apikal zar* da denir) hücreye doğru difüze olur.
2. Sodyum, bazolateral zardan sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile elektrokimyasal farka karşı taşınır.
3. Sodyum, su ve diğer maddeler ile birlikte, hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç farklarının yönlendirdiği ultrafiltrasyon denilen pasif bir hareketle hücrelerarası sıvıdan peritübül kapillerleri içine geriemilir.

Tübül Zarından Sekonder Aktif Geriemilim. Sekonder aktif taşımada, iki veya daha fazla madde özel bir zar proteini (taşıyıcı bir molekül) ile ilişkiye girer ve hücre zarından beraberce taşınırlar. Bir maddenin (örneğin sodyum) elektrokimyasal farkın belirlediği yönde hücreye girerken açığa çıkan enerji bir başka maddenin (örneğin glikoz) elektrokimyasal farka karşı taşınmasında kullanılır. Böylece sekonder aktif taşıma, ATP'den veya başka yüksek enerjili fosfat kaynaklarından doğrudan enerji kullanmaz. Bunun yerine, burada kullanılan enerjinin kaynağı, kendi elektrokimyasal farkının belirlediği yönde taşınan bir başka maddenin, eşzamanlı kolaylaştırılmış difüzyonu sırasında açığa çıkan enerjidir.

Şekil 28-3, proksimal tübülde glikoz ve aminoasitlerin sekonder aktif taşınmasını göstermektedir. Her iki madde için de fırçamsı kenardaki özgül taşıyıcı proteinler sodyum iyonu ile amino asit veya glikoz molekülünü aynı anda bağlarlar. Bu taşınma mekanizmaları, bütün glikoz ve aminoasitleri tübüler lümenden taşıyabilecek kadar etkindir. Bu maddeler hücre içine girdikten sonra hücreiçi glikoz ve amino asit yoğunluğu artar. Ardından, her iki madde de, özgül taşıyıcı proteinlerin de yardımıyla bazolateral zarı kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla geçerler.

Sodyum glikoz birlikte-taşıyıcıları (SGLT2 ve SGLT1) proksimal tübül hücrelerinin fırçamsı kenarında bulunurlar ve daha önce de belirtildiği gibi glikozu, konsantrasyon farkına karşı hücre içine taşırlar. Filtre olan glikozun yaklaşık yüzde 90'ı SGLT2 aracılığı ile proksimal tübülün ilk kısmında (S1 bölümü) geriemilirken, kalan yüzde 10'luk kısmı proksimal tübülün daha sonraki bölümlerinde SGLT1 aracılığıyla taşınır. Zarın bazolateral kısmında ise glikoz proksimal tübülün S1 bölümünde glikoz taşıyıcıları *GLUT2*, daha sonraki S3 bölümünde *GLUT1* aracılığı ile, hücreden dışarı çıkarak hücrelerarası aralığa difüze olur.

Glikozun kimyasal farka karşı taşınması doğrudan ATP kullanmasa da, glikozun emilimi bazolateral zardaki primer aktif sodyum-potasyum ATPaz pompasının



Şekil 28-3. Sekonder aktif taşınma mekanizmaları. Üstteki hücrede, tübül epitel hücresinin fırçamsı kenarından amino asit ve glikozun sodyumla *birlikte-taşınması* ve bazolateral zardan kolaylaştırılmış difüzyonla hücrelerarası alana geçişleri gösterilmektedir. Alttaki hücrede, hidrojen iyonunun *zıt-taşınması* gösterilmiştir. Hidrojen iyonu fırçamsı kenarı geçerek, hücrenin içinden tübül lümenine taşınır. Sodyum iyonlarının hücre içine girişi, bazolateral zardaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının sağladığı elektrokimyasal fark yönünde bir taşınmadır. Bu farktan doğan enerji, hidrojen iyonlarının hücre içinden tübül lümenine geçişi için kullanılır. GLUT, glikoz taşıyıcısı; NHE, sodyum-hidrojen değiştiricisi; SGLT, sodyum-glikoz birlikte-taşıyıcısı.

harcadığı enerjiye bağlıdır. Bu pompanın aktivitesi, sodyumun lümen tarafındaki zarı kolaylaştırılmış difüzyonla geçebilmesi için gereken elektrokimyasal farkı korur ve sodyumun hücre içine bu "yokuş aşağı" difüzyonu, glikozun lümen tarafındaki zardan eşzamanlı olarak "yokuş yukarı" taşınması için gerekli enerjiyi sağlar. Bu yüzden, glikozun bu şekilde emilimi "sekonder aktif taşınma" olarak isimlendirilir; çünkü glikozun kendisi kimyasal farka karşı geriemilir ama bu, sodyumun primer aktif taşınmasına "sekonder" olarak meydana gelir.

Hatırlanması gereken bir başka önemli nokta, geriemilim işleminin diğer basamakları pasif olsa bile, emilimde yer alan en az bir basamağın primer veya sekonder aktif olması halinde, bir maddenin aktif taşınmasından bahsedilebileceğidir. Glikoz geriemiliminde lümen tarafındaki zarda sekonder aktif taşınma söz konusu iken, bazolateral zarda pasif kolaylaştırılmış difüzyon ve peritübüler kapillere geçişte ise pasif kütle akımı ortaya çıkar.

Tübüllerin İçine Sekonder Aktif Sekresyon. Bazı maddeler, tübüllere sekonder aktif taşınma ile salgılanır. Bu genellikle sodyum iyonu ile *zıt-taşınmadır.* Zıt yönde taşınmada, maddelerden birinin düşük konsantrasyona doğru taşınmasından açığa çıkan enerji (örneğin, sodyum iyonu), ikinci maddenin zıt yönde yani, yüksek konsantrasyona doğru taşınmasını mümkün kılar.

Zıt-taşınmaya bir örnek, **Şekil 28-3**'te gösterildiği gibi, proksimal tübülün lümen tarafındaki zarda sodyum geriemilimiyle eşleşmiş olan hidrojen iyonlarının aktif sekresyonudur. Bu örnekte, hücrenin içine sodyum girişi ile hücreden hidrojen çıkışı eşleşmiştir. Bu taşınmaya, lümen tarafındaki zarın fırçamsı kenarında bulunan özgül bir protein *(sodyum-hidrojen değiştiricisi)* aracılık eder. Sodyum hücrenin içine taşınırken hidrojen iyonları lümen içine aktarılır. Primer ve sekonder aktif taşımanın ana ilkeleri ayrıntılı olarak Bölüm 4'te tartışılmıştır.

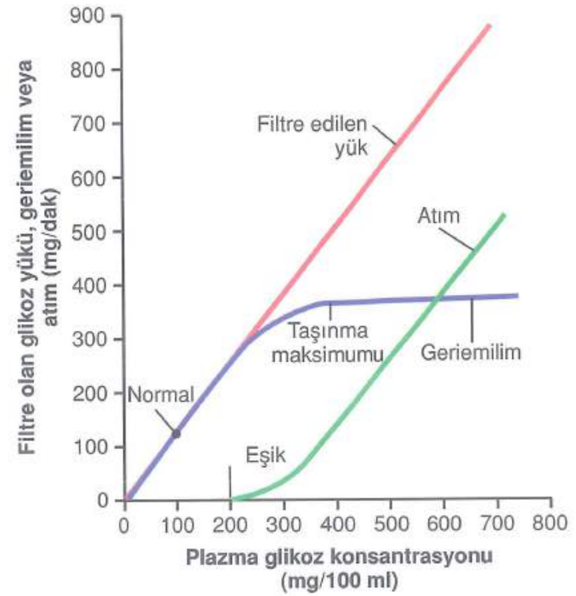
Pinositoz-Proteinlerin Geriemiliminde Aktif Bir Taşıma Mekanizması. Tübülün bazı kısımları, özellikle proksimal tübül, proteinler gibi büyük molekülleri, bir *endositoz* tipi olan *pinositoz* yoluyla geriemer. Bu işlemde, protein lümene bakan zarın fırçamsı kenarına tutunur, bu kısımda zar hücrenin içine doğru çukurlaşır sonra da gömülür ve proteini içeren bir vezikül oluşur. Hücrenin içine alınan protein, kendini oluşturan aminoasitlerine yıkılır ve bazolateral zardan hücrelerarası sıvıya geriemilir. Pinositoz, enerji gerektirdiği için, bir çeşit aktif taşınma olarak kabul edilir.

Aktif Olarak Geriemilen Maddeler için Taşınma Maksimumu. Aktif olarak geriemilen veya salgılanan maddelerin pek çoğunun taşınabilmesinde bir sınır vardır ki buna *taşınma maksimumu* denir. Bu sınır tübüllere, taşınma sürecinde yer alan taşıyıcı proteinler ve özgül enzimlerin kapasitesini aşan miktarda çözünmüş madde ulaştığı zaman, (tübüle ulaşan madde miktarına *tübül yükü* denir) özgül taşıma sistemlerinin doyması nedeniyle ortaya çıkar.

Proksimal tübüldeki glikoz taşıyıcı sistem buna iyi bir örnektir. Normal koşullarda idrarda ölçülebilir miktarda glikoz görülmez, çünkü filtre olan glikozun hepsi proksimal tübülden geriemilir. Ancak, filtre edilen yük, tübülün glikozu geri alma kapasitesini aştığı zaman idrarla glikoz atılır.

Yetişkin insanda, glikoz için taşınma maksimumu ortalama 375 mg/dak, oysa filtre edilen glikoz yükü sadece 125 mg/dak'dır. (GFR x plazma glikoz konsantrasyonu = 125 ml/dak xl mg/ml). GFR ve/veya plazma glikoz konsantrasyonundaki büyük artışlarda filtre olan glikoz yükü artarak 375 mg/dak'ın üstüne çıkar. Bu durumda filtre olan glikozun fazlası geriemilemez ve idrara geçer.

Şekil 28-4, plazma glikoz yoğunluğu, filtre edilen glikoz yükü, glikozun tübülde taşınma maksimumu ve idrarla glikoz atılma hızı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Plazma glikoz yoğunluğu 100 mg/100 ml ve filtre edilen glikoz yükü normal düzeyde olduğu zaman (125 mg/ dak) idrarla glikoz kaybı olmadığına dikkat ediniz. Ancak, plazma glikoz yoğunluğu 200 mg/100 ml'nin üzerine ve filtre edilen yük 250 mg/dak'ın üzerine çıktığında, az miktarda glikoz idrarda görünmeye başlar. Bu noktaya glikoz için *eşik değer* denir. *İdrarda glikozun görülmeye başlamasının (eşik değerde), taşınma maksimumuna ulaşılmadan önce olduğuna dikkat edilmelidir.* Eşik değer ile taşınma maksimumu arasındaki bu farkın bir nedeni bütün nefronların glikoz için aynı taşınma maksimumuna sahip olmayışları ve bazı nefronların, diğerleri kendi taşınma maksimumlarına erişmeden önce glikozu atmaya başlamalarıdır. *Bütün nefronlar glikoz geriemiliminde kendi maksimum taşıma kapasitelerine ulaştığı zaman böbreğin normal taşınma maksimumu olan 375 mg/dak'ya ulaşılır.*



Şekil 28-4. Filtre olan glikoz yükü, böbrek tübüllerinden glikozun geriemilim hızı ve idrarla glikoz atılma hızı arasındaki ilişkiler. *Taşınma maksimumu*, glikozun tübüllerden en yüksek miktarda geriemilebildiği hızdır. Glikoz *eşiği*, glikozun idrarda ilk görülmeye başladığı zaman filtre olan glikoz yükünü gösterir.

Normal bir bireyin plazma glikozu, yemekten sonra bile asla idrarda glikoz atılmasına yetecek yükseklikte değildir. Oysa kontrolsüz *diyabetes mellitusta* plazma glikozu filtre olan glikoz yükünün taşınma maksimumunu aşmaya yetecek ve sonuçta idrarda glikoz atılmasına neden olacak kadar yükselebilir. Tübüllerden *aktif olarak geriemilen* maddeler için önemli taşınma maksimumu değerlerinden bazıları aşağıdaki gibidir:

Madde	Taşınma Maksimumu
Glikoz	375 mg/dak
Fosfat	0,10 mmol/dak
Sülfat	0,06 mmol/dak
Amino asitler	1,5 mmol/dak
Ürat	15 mg/dak
Laktat	75 mg/dak
Plazma proteini	30 mg/dak

Aktif Olarak Sekresyona Uğrayan Maddeler için Taşınma Maksimumu. Tübüllerden aktif olarak sekresyona ağrayan maddeler şöyledir:

Madde	Taşınma Maksimumu
Kreatinin	16 mg/dak
Para-aminohipürik asit	80 mg/dak

Aktif Olarak Taşınan Ancak Taşınma Maksimumu Olmayan Maddeler. Aktif olarak taşınan çözünmüş maddelerin sıklıkla taşınma maksimumu olmasının nedeni tübülde yük arttığı zaman taşıyıcı sistemin doygunluğa ulaşmasıdır. *Pasif olarak geriemilen bazı maddeler taşınma maksimumu göstermezler* çünkü taşınma hızlarını (1) maddenin zardan difüzyonu için olan elektrokimyasal fark, (2) zarın maddeye karşı geçirgenliği ve (3) maddenin bulunduğu sıvının tübülde kalma süresi gibi başka faktörler belirler. Bu tip taşınmaya, *farka ve zamana bağlı taşınma* denir; çünkü taşınma hızı elektrokimyasal yoğunluk farkına ve maddenin tübülde kalma zamanına, yani tübülde akım hızına bağımlıdır.

Pasif olarak taşınan maddelerin taşınma maksimumları yoktur ve *farka-zamana bağlı taşınma* özellikleri taşırlar, yani taşınmanın hızı (1) elektrokimyasal farka, (2) zarın maddeye olan geçirgenliğine, ve (3) maddeyi taşıyan sıvının tübülün lümen zarı ile temasta kaldığı zamana bağlıdır.

Farka-zamana bağlı taşınmaya bir örnek proksimal tübülde sodyum geriemilimidir. Proksimal tübülde bazolateral sodyum-potasyum ATPaz pompasının maksimum taşıma kapasitesi genellikle gerçek net sodyum geriemilim hızından oldukça uzaktır. Bunun nedenlerinden biri, hücre dışına taşınan sodyumun önemli bir kısmının lümene epitelin sıkı bağlantıları yolu ile geri sızmasıdır. Bu geri sızmanın hızı pek çok faktöre bağlıdır. Bunlar: (1) sıkı bağlantıların geçirgenliği ve (2) hücrelerarası sıvıdan peritübül kapillerlerine kütle akımının hızını belirleyen hücrelerarası fiziksel kuvvetlerdir. Bu nedenle, proksimal tübülde sodyum taşınması tübülde maksimum taşınmanın özelliklerinden ziyade farka ve zamana bağlı taşınmanın prensiplerine uymaktadır. Bu demektir ki, proksimal tübülde sodyum konsantrasyonu ne kadar yüksek ise

geriemilim hızı da o denli fazla olur. Aynı zamanda tübülde sıvı akım hızı ne denli yavaşsa, proksimal tübülden geriemilebilecek sodyum yüzdesi de o kadar fazla olacaktır.

Nefronun daha distal kısımlarında epitel hücreleri çok daha sıkı bağlantılara sahiptir ve çok daha az miktarda sodyum geçişi olur. Bu bölgelerde sodyumun geriemilimi diğer aktif geriemilim gösteren maddelerinkine benzer şekilde taşınma maksimumu gösterir. Ayrıca sodyum için bu taşınma maksimumu *aldosteron* gibi bazı hormonlar tarafından artırılabilir.

OZMOZ İLE PASİF SU GERİEMİLİMİ DAHA ÇOK SODYUM GERİEMİLİMİ İLE EŞLEŞİR

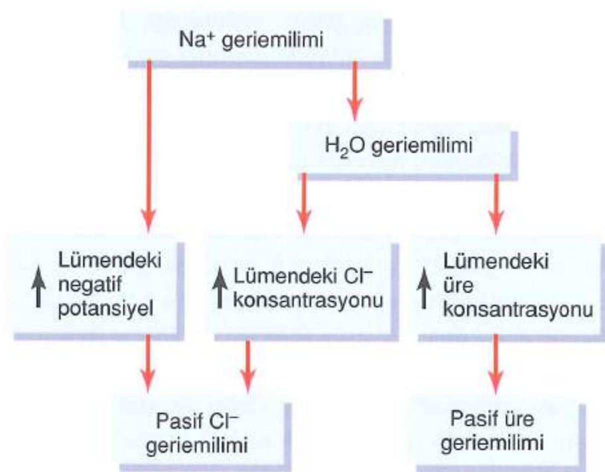
Çözünmüş maddeler aktif veya pasif taşınma ile tübül dışına taşındıkları zaman konsantrasyonları hücreler arasında artarken tübül içinde azalır. Bunun yarattığı konsantrasyon farkı, suyun çözünmüş maddelerle aynı yönde, tübül lümeninden hücrelerarası mesafeye doğru ozmozuna neden olur. Böbrek tübülünün bazı kısımlarının, özellikle proksimal tübülün suya karşı fazla geçirgen olması, tübül zarının iki tarafı arasında çok az bir çözünmüş madde konsantrasyon farkı varlığında bile su geriemiliminin çok çabuk gerçekleşmesine neden olur.

Ozmotik su akımının büyük kısmı, hücreler yolu ile olduğu kadar epitel hücreleri arasındaki *sıkı bağlantı* bölgeleri aracılığı ile de gerçekleşir. Bunun nedeni daha önce tartışılmış olduğu gibi, hücreler arasındaki sıkı bağlantıların, kelimenin düşündürdüğü kadar sıkı olmayıp su ve diğer küçük iyonların önemli miktarda geçmesine izin vermesidir. Bu durum, özellikle suya karşı oldukça geçirgen olan, sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonlara da önemli miktarda geçirgenliği olan proksimal tübül için doğrudur.

Su sıkı bağlantılardan ozmozla geçerken, aynı zamanda *çözücü sürüklenmesi* denilen bir mekanizma ile beraberinde bazı çözünmüş maddeleri de taşır. Suyun, organik çözünmüş maddelerin ve iyonların geriemilimi, sodyumun geriemilimi ile eşleştiği için, sodyumun geriemilimindeki değişiklikler suyun ve diğer birçok çözünmüş maddenin geriemilimi üzerine önemli etkiye sahiptir.

Nefronun daha distal kısımlarında, Henle kıvrımından itibaren toplayıcı tübülün büyük kısmı boyunca, sıkı bağlantıların suya ve çözünmüş maddelere karşı geçirgenliği azalırken, epitel hücrelerinin yüzey alanı da oldukça azalmıştır. Bundan dolayı, su ozmoz yolu ile tübül zarının sıkı bağlantılarını kolayca geçemez. Ancak, antidiüretik hormon (ADH) distal ve toplayıcı tübüllerde su geçirgenliğini, daha sonra tartışılacağı gibi, büyük oranda artırır.

Böylece, tübül epitelinden suyun geçişi, ozmotik fark ne kadar fazla olursa olsun, ancak zar suya geçirgen ise



Şekil 28-5. Su, klorür ve üre geriemiliminin sodyumun geriemilimi ile eşleşme mekanizmaları.

ortaya çıkabilir. Proksimal tübülde su geçirgenliği daima fazladır ve su çözünmüş maddeler kadar çabuk emilir. Henle'nin çıkan kolunda su geçirgenliği daima düşük olduğundan büyük ozmotik farka karşın hemen hiç su geriemilimi olmaz. Tübülün son kısımlarında distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallar su geçirgenliği ADH'nın varlığına veya yokluğuna bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir.

KLORÜR, ÜRE VE DİĞER ÇÖZÜNMÜŞ MADDELERİN PASİF DİFÜZYONLA GERİEMİLİMİ

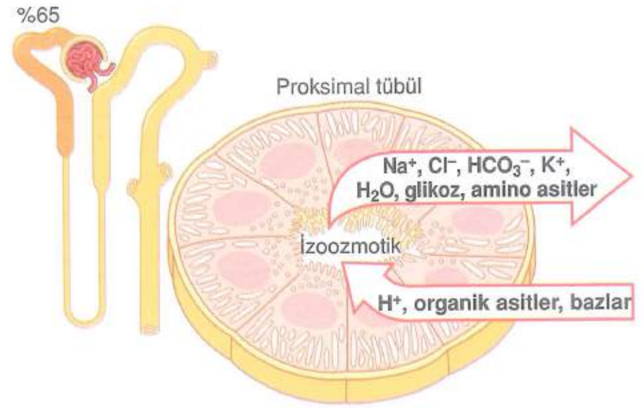
Sodyum epitel hücreleri boyunca geriemilirken, klorür gibi negatif iyonlar, elektriksel potansiyelleri nedeni ile sodyum ile birlikte taşınırlar. Yani, pozitif yüklü sodyum iyonları lümen dışına çıkarken hücrelerarası mesafeye göre lümen içini daha negatif yüklü bırakır. Bu, klorür *iyonlarının paraselüler yolla pasif* olarak difüzyonuna neden olur. Ayrıca su tübülden ozmoz ile geriemildiğinde, tübül lümeni içinde klorür iyonunun konsantrasyonunun artışı nedeni ile bir klorür konsantrasyon farkı meydana gelir ve ilave klorür geriemilimi olur (**Şekil 28-5**). Böylece, elektriksel potansiyel ve klorür konsantrasyon farkı aracılığı ile pasif klorür taşınması sodyum iyonunun aktif yolla taşınması ile yakından ilişkilidir.

Klorür iyonları sekonder aktif taşınma ile de geriemilirler. Klorür geriemilimindeki en önemli sekonder aktif taşınma mekanizması, klorürün lümen tarafındaki zardan sodyumla birlikte-taşınmasıdır.

Üre de, klorür iyonlarından çok daha az oranda olmakla birlikte, tübülden pasif olarak geriemilir. Suyun tübülden sodyum iyonuna eşlik ederek ozmoz ile pasif olarak emilmesi sırasında tübül lümeninde üre konsantrasyonu artar (**bkz. Şekil 28-5**). Bu artış, ürenin geriemilimi lehine konsantrasyon farkı oluşturur. Ancak, üre

tübülden su gibi kolayca geçemez. Bazı nefron kısımlarında, özellikle iç medulladaki toplayıcı kanallarda pasif üre geriemilimi özgül *üre taşıyıcıları* ile kolaylaştırılır. Yine de, glomerül kapillerlerinde filtre olan ürenin yarısı tübüllerden geriemilir. Ürenin kalan kısmı idrara geçer ve bu metabolik yıkım ürünü böbrekler yoluyla atılır. Memelilerde başlıca karaciğerde üretilen ve bir protein metabolizması ürünü olan atık nitrojenin yüzde 90'ından fazlası, normalde böbrekler tarafından üre olarak atılır.

Bir başka metabolizma yıkım ürünü olan kreatinin, üreden daha büyük bir moleküldür ve tübül zarı kreatinine geçirgen değildir. Bu nedenle, kreatininin filtre olan kısmı hemen hiç geriemilime uğramaz ve pratik olarak glomerülden filtre olan kreatininin tümü idrarla atılır.



Şekil 28-6. Proksimal tübülün hücresel yapısı ve başlıca taşınma özellikleri. Proksimal tübül filtre olan sodyumun, klorürün, bikarbonatın ve potasyumun yaklaşık %65'ini ve filtre olan glikozun ve amino asitlerin hepsini geriemer. Proksimal tübül aynı zamanda organik asitleri, bazları ve hidrojen iyonlarını tübül lümeninin içine salgılar.

NEFRONUN FARKLI KISIMLARI BOYUNCA GERİEMİLİM VE SEKRESYON

Daha önceki bölümlerde, tübül zarından suyun ve çözünmüş maddelerin taşınmasındaki ana prensipler tartışılmıştı. Bu genellemelerin ışığı altında, artık her bir tübül bölümünün kendine özgü işlevlerini yerine getirmelerini sağlayan farklı özelliklerini tartışabiliriz. Buraya kadar sadece niceliksel olarak en önemli olan taşınma işlevleri, özellikle sodyum, klorür ve suyun geriemilimi ile ilgili olan tübüldeki en önemli taşınma işlevleri tartışılmıştır. Bundan sonraki bölümlerde, diğer önemli maddelerin tübül sisteminin farklı bölümlerindeki geriemilim ve sekresyonu tartışılacaktır.

PROKSİMAL TÜBÜLDE GERİEMİLİM

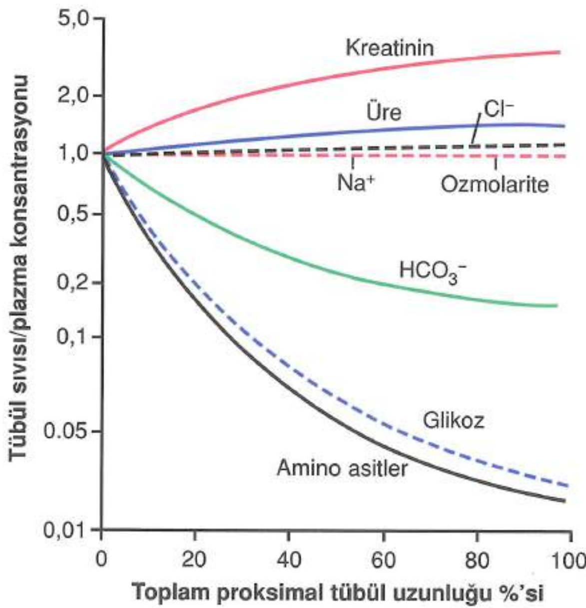
Normalde, filtre olan suyun ve sodyumun yaklaşık yüzde 65'i ve filtre olan klorürün biraz daha az kısmı, filtrat Henle kıvrımına ulaşmadan önce proksimal tübülden geriemilir. Bu yüzdeler daha sonra da tartışılacağı gibi, farklı fizyolojik koşullarda artabilir veya azalabilir.

Proksimal Tübül Yüksek Bir Aktif ve Pasif Geriemilim Kapasitesine Sahiptir. Şekil 28-6'da gösterildiği gibi, proksimal tübülün yüksek geriemilim kapasitesi onun hücresel özelliklerinden kaynaklanır. Proksimal tübüldeki epitel hücrelerinin metabolik aktiviteleri oldukça yüksektir ve bu güçlü aktif taşınma işlemlerini destekleyecek bol miktarda mitokondri içerirler. Ayrıca, proksimal tübülün epitel hücreleri lümen tarafındaki (apikal) zarlarında oldukça gelişmiş fırçamsı kenarlara sahiptir. Bunun yanında, proksimal tübül hücreleri hücrelerarası ve bazal kanallardan oluşan geniş bir labirent içerirler ki bunların hepsi birlikte, sodyum iyonu ve diğer maddelerin hızla taşınması için epitelin lümen ve bazolateral taraflarında geniş bir zar yüzey alanı sağlarlar.

Epitelin fırçamsı kenarının geniş zar yüzeyi, aynı zamanda taşıyıcı protein molekülleri ile de yüklüdür. Bu taşıyıcılar sodyum iyonunun önemli bir kısmının zardan amino asitler ve glikoz gibi organik besin maddeleri ile *birlikte-taşınmasında* rol alırlar. Sodyumun kalan kısmı, özellikle hidrojen iyonu salgılanırken lümenden sodyumu hücre içine taşıyan *zıt-taşınma* mekanizması ile alınır. Bölüm 31'de anlatıldığı gibi, hidrojen iyonlarının tübül lümenine salgılanması bikarbonat iyonlarının lümenden uzaklaştırılmasında önemli bir basamaktır (H^+ ve HCO_3^- birleşerek H_2CO_3'ü oluşturur, bu daha sonra H_2O ve CO_2'ye ayrışır).

Her ne kadar proksimal tübül boyunca sodyumun, klorürün ve suyun geriemilmesi için gerekli olan en büyük gücü sodyum-potasyum ATPaz pompası sağlıyor olsa da, sodyumun ve klorürün tübülün lümen tarafından taşınma mekanizmaları açısından, proksimal tübülün ilk ve son kısımları arasında bazı farklılıklar vardır.

Proksimal tübülün ilk yarısında sodyum, glikoz, amino asitler ve diğer çözünmüş maddelerle birlikte-taşınarak geriemilir. Ancak, proksimal tübülün ikinci yarısında emilecek az miktarda glikoz ve amino asit kalır, bunun yerine sodyum, bu yarıda başlıca klorür iyonları ile birlikte geriemilir. Proksimal tübülün başlangıç kısımlarında sodyum geriemilirken beraberinde daha çok glikoz, bikarbonat ve organik iyonları taşıdığı için, geriye klorür konsantrasyonu daha fazla olan bir sıvı kalır. Bu nedenle, proksimal tübülün birinci yarısında tübüler sıvıda klorür konsantrasyonu yaklaşık 105 mEq/L iken proksimal tübülün ikinci yarısında yaklaşık 140 mEq/L düzeyine ulaşır. Proksimal tübülün ikinci yarısında, yüksek klorür konsantrasyonu tübülün bu kısmında klorür iyonlarının hücrelerarası bağlantılardan böbrek hücrelerarası sıvısına difüzyonunu sağlar. Klorürün daha az bir kısmı proksimal tübül zarı boyunca, aynı zamanda özgül klorür kanalları aracılığıyla da geriemilebilir.



Şekil 28-7. Proksimal tübülün kıvrımlı kısmı boyunca farklı maddelerin plazmadaki ve glomerül filtratındaki miktarlarına göre uğradığı konsantrasyon değişiklikleri 1,0 değeri maddenin plazmadaki değeri ile tübül sıvısındaki konsantrasyonunun aynı olduğunu gösterir. 1,0'den küçük değerler, maddenin sudan daha fazla geriemildiğini gösterir. 1,0'den büyük değerler ise maddenin suya oranla daha yavaş geriemildiğini veya tübüllere salgılandığını gösterir.

Proksimal Tübül Boyunca Çözünmüş Maddelerin Konsantrasyonları. **Şekil 28-7** çeşitli çözünmüş maddelerin proksimal tübül boyunca konsantrasyon değişiklerini özetlemektedir. Her ne kadar proksimal tübül boyunca tübül sıvısında sodyum *miktarı* belirgin şekilde azalsa da, sodyum *konsantrasyonu* (ve toplam ozmolarite) kısmen sabit kalır. Bunun nedeni, proksimal tübülün suya geçirgenliğinin çok fazla olması ve suyun sodyumla birlikte geriemilmesidir. Glikoz, amino asitler ve bikarbonat gibi bazı organik çözünmüş maddeler suya oranla çok daha hızlı emildiğinden bunların konsantrasyonları proksimal tübül boyunca giderek azalır. Kreatinin gibi aktif olarak emilemeyen ve zarın daha az geçirgen olduğu diğer organik çözünmüş maddelerin konsantrasyonu, proksimal tübül boyunca artar. Ozmolarite şeklinde yansıyan toplam çözünmüş madde konsantrasyonu, nefronun bu kısmının suya aşırı geçirgenliği nedeni ile bütün proksimal tübül boyunca değişmemiş olarak kalır.

Organik Asitlerin ve Bazların Proksimal Tübülden Sekresyonu. Proksimal tübül aynı zamanda *safra tuzları, oksalat, ürat, katekolaminler* gibi organik asitlerin ve bazların da salgılandığı bir bölümdür. Bu maddelerden çoğu metabolizma son ürünleridir ve vücuttan hızla uzaklaştırılmaları gerekir. Glomerül kapillerlerinden proksimal tübüle *filtrasyonlarına* ek olarak bu maddelerin proksimal tübül içine *sekresyonları* ve tübül sisteminin hiçbir yerinden hemen hiç geriemilmeyişleri, idrarla çabuk atılmalarına katkıda bulunur.

Metabolizma atıklarına ek olarak böbrekler, pek çok zararlı potansiyele sahip ilaçları ve toksinleri de tübül hücreleri aracılığı ile tübül lümenine salgılayarak, kanı bu maddelerden hızla temizlerler. Penisilin ve salisilatlar gibi bazı ilaçlarda olduğu gibi, böbreklerin bu ilaçları hızla uzaklaştırması, etkin tedavi dozunun elde edilmesinde problem yaratır.

Proksimal tübülden çabuk salgılanan bir başka madde, para-aminohipürik asittir (PAH). PAH o denli çabuk salgılanır ki normal bir kişide böbreğe gelen plazmadaki PAH'ın yüzde 90'ı böbreklerden idrar aracılığı ile atılır. Bu nedenle, daha sonra tartışılacağı gibi PAH klirensi böbrek plazma akımının göstergesi olarak kullanılabilir.

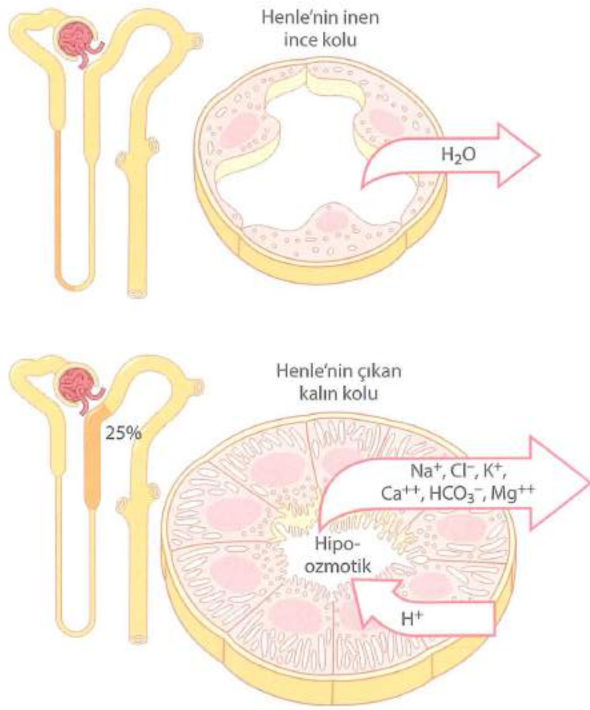
HENLE KIVRIMINDA ÇÖZÜNMÜŞ MADDE VE SU TAŞINMASI

Henle kıvrımı, *inen ince bölüm, çıkan ince bölüm* ve *çıkan kalın bölüm* olmak üzere işlevsel olarak farklı üç bölümden oluşur. İnen ince ve çıkan ince bölümler, isminden de anlaşılacağı gibi fırçamsı kenarı olmayan ince epitel zarına sahiptir, az sayıda mitokondri içerir ve metabolik aktiviteleri çok düşüktür (**Şekil 28-8**).

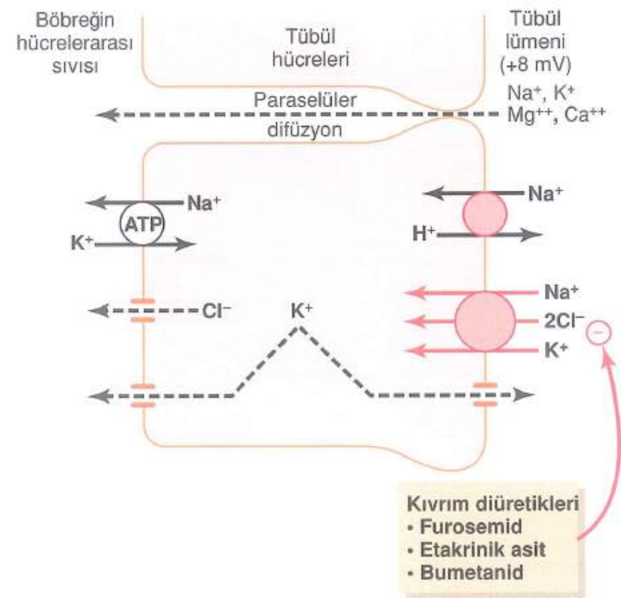
İnce bölümün inen kısmı suya çok fazla, üre ve sodyum dahil çözünmüş maddelerin çoğuna orta derecede geçirgendir. Nefronun bu kısmının ana işlevi, duvarından maddelerin basit difüzyonla geçmesine olanak sağlamasıdır. Filtre olan suyun yaklaşık yüzde 20'si Henle kıvrımından geriemilir ve bunun neredeyse tamamı, inen ince kolda gerçekleşir. Çıkan bölümün hem ince hem kalın kolları suya hiç geçirgen değildir ve bu da idrarın yoğunlaştırılması için önemli bir özelliktir.

Çıkan bölümün yarısından itibaren başlayan Henle'nin kalın kolu metabolik aktivitesi yüksek ve sodyumun, klorürün ve potasyumun aktif olarak geriemilimine olanak sağlayan kalın epitel hücrelerine sahiptir (bkz. **Şekil 28-8**). Filtre olan sodyum, klorür ve potasyum yükünün yaklaşık yüzde 25'i, başlıca çıkan kalın kolda olmak üzere Henle kıvrımında geriemilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi diğer iyonların önemli bir miktarı da, Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda geriemilir. Çıkan kolun ince bölümünün geriemme kapasitesi, kalın bölümden çok daha düşüktür ve inen ince kol bu çözünmüş maddelerin herhangi birinin geriemilimine önemli bir katkıda bulunmaz.

Çıkan kalın koldaki çözünmüş madde geriemiliminin en önemli bileşeni, epitel hücrelerinin bazolateral zarlarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. Proksimal tübülde olduğu gibi, çıkan kalın kolda da diğer çözünmüş



Şekil 28-8. Henle kıvrımının inen ince (*üstte*) ve çıkan kalın bölümün (*altta*) yapısal ve taşınma özellikleri. Henle kıvrımının inen ince kısmı suya karşı çok fazla, çözünmüş maddelerin çoğuna karşı ise orta derecede geçirgendir. Ancak az sayıda mitokondri içerir ve aktif geriemilim hiç görülmez ya da çok az görülür. Henle kıvrımının çıkan kalın kısmı filtre olan sodyum, potasyum ve klorür yükünün yüzde 25'ini, aynı zamanda kalsiyum, bikarbonat ve magnezyumun önemli miktarını geriemer. Bu bölüm aynı zamanda tübül lümenine hidrojen iyonlarını da salgılar.



Şekil 28-9. Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda sodyum, klorür ve potasyum taşınmasının mekanizmaları. Bazolateral hücre zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompası, düşük bir hücreiçi sodyum konsantrasyonunu ve hücrenin içinde negatif bir elektriksel potansiyelini sürdürür. Lümen tarafındaki zarda bulunan 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum birlikte-taşıyıcısı bu üç iyonu tübül lümeninden hücrelerin içine taşır. Bu sırada sodyumun elektrokimyasal farkla yüksek konsantrasyonundan hücrelerin içine difüzyonu ile serbestlenen potansiyel enerji kullanılır. Sodyum ayrıca tübül hücrelerine sodyum-hidrojen birlikte-taşınma ile taşınır. Hücrelerarası sıvıya kıyasla tübül lümeninin pozitif yükü (+8 mV) Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonları lümenden hücrelerarası sıvıya doğru paraselüler yolla difüze olmaya zorlar.

maddelerin geriemiliminin, hücrede sodyum konsantrasyonunu düşük tutan sodyum-potasyum ATPaz pompasının geriemebilme yeteneği ile yakın bağlantısı vardır. Düşük hücreiçi sodyum konsantrasyonu, tübül sıvısından hücreye sodyum girişini sağlayan bir konsantrasyon farkı yaratır. *Çıkan kalın kıvrımda lümene bakan zarda sodyumun taşınması başlıca 1-sodyum, 1-potasyum ve 2-klorür birlikte-taşıyıcısı aracılığıyla yapılır* (**Şekil 28-9**). Lümen tarafındaki zarda bulunan bu birlikte-taşıyıcı protein, sodyumun yüksek konsantrasyonda bulunduğu lümenden, düşük konsantrasyonda bulunduğu hücreiçine geçişi sırasında açığa çıkan potansiyel enerjiyi, potasyumun konsantrasyon farkına karşı hücrenin içine taşınmasında kullanır.

Henle'nin çıkan kalın kolu *furosemid, etakrinik asit, bumetanid* gibi 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum birlikte-taşıyıcısını inhibe eden güçlü *"kıvrım" diüretiklerinin* etki bölgesidir. Bu diüretikler Bölüm 32'de tartışılmıştır.

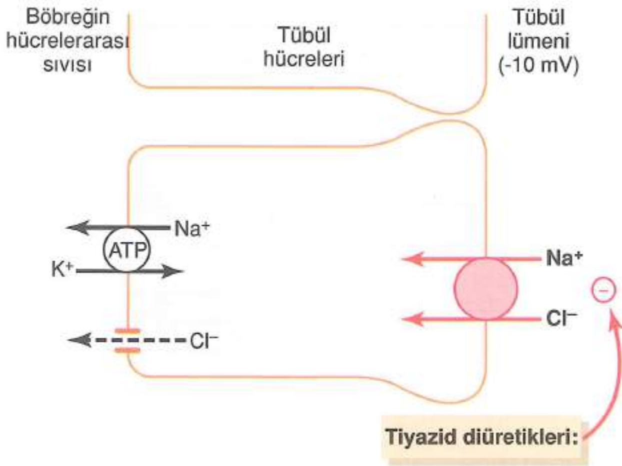
Çıkan kalın kol aynı zamanda lümene bakan hücre zarına yerleşmiş olan ve bu bölümde sodyum geriemilimi ile birlikte hidrojen iyonunun sekresyonuna aracılık eden sodyum-hidrojen zıt-taşınma mekanizmasını da içerir (bkz. **Şekil 28-9**).

Çıkan kalın kolda, tübül lümeninin hücrelerarası sıvıya oranla hafifçe daha pozitif yüklü olması nedeniyle Mg^{++}, Ca^{++}, Na^+ ve K^+ gibi katyonlar paraselüler yolla da önemli ölçüde geriemilirler. 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum birlikte-taşıyıcısı hücrenin içine eşit miktarda katyon ve anyon girişini sağlar, ama potasyum iyonlarının az miktarda lümen içine kaçışı tübül lümeninde yaklaşık +8 milivoltluk bir pozitif yük oluşturur. Lümendeki bu pozitif yük Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonları, tübül lümeninden paraselüler yolla hücrelerarası sıvıya geçmeye zorlar.

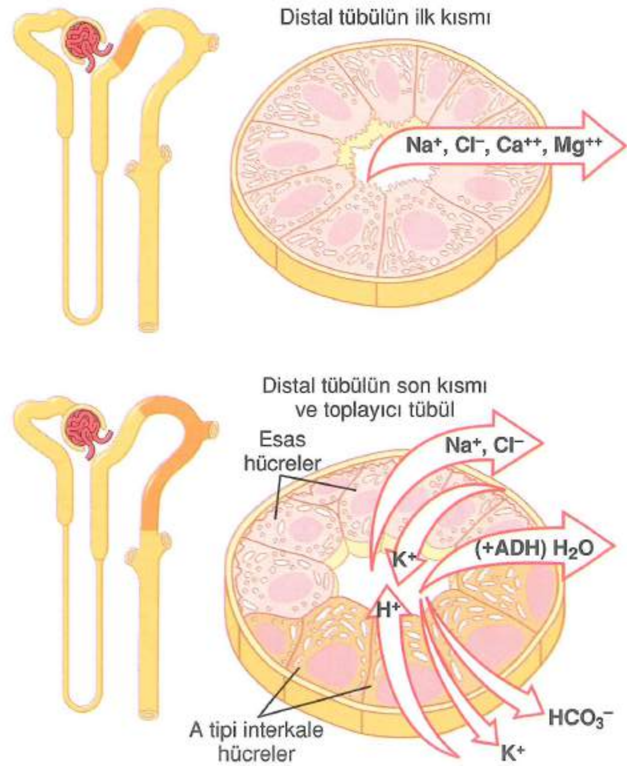
Çıkan kalın Henle kolu suya karşı geçirgen değildir. Bu nedenle, buraya ulaşan suyun önemli kısmı, fazla miktarda çözünmüş maddenin geriemilimine rağmen tübülde kalır. Böylece, çıkan koldan distal tübüle doğru akan tübül sıvısı oldukça seyreltilir. Bölüm 29'da çok daha ayrıntılı bir şekilde tartışılacağı gibi, bu mekanizma idrarın farklı koşullar altında böbrekler tarafından seyreltilmesine veya yoğunlaştırılmasına izin veren önemli bir özelliktir.

DİSTAL TÜBÜL

Henle kıvrımının çıkan kalın kolu *distal tübüle* boşalır. Distal tübülün ilk kısmı *makula densa'yı* oluşturur. Makula densa, *jukstaglomerüler kompleksin* bir parçası olup biraraya getirilmiş bir grup epitel hücresinden oluşur, ve aynı



Şekil 28-10. Distal tübülün ilk kısmından sodyum klorürün taşınma mekanizması. Sodyum ve klorür tübül lümeninden hücrenin içine tiyazid diüretikleri ile baskılanabilen bir birlikte-taşıyıcı ile taşınır. Sodyum, sodyum-potasyum ATPaz ile dışarı pompalanır, klorür ise klorür kanalları ile hücrelerarası sıvıya difüze olur.



Şekil 28-11. Toplayıcı kanalların, distal tübülün ilk ve son kısmının hücresel yapıları ve taşınma özellikleri. Distal tübülün ilk kısmı Henle kıvrımının çıkan kalın bölümünün özelliklerinin çoğuna sahiptir ve sodyum, klorür, kalsiyum ve magnezyumu geriemer; fakat suyu ve üreyi hiç geçirmez. Distal tübülün son kısmı ve kortikal toplayıcı tübüller iki farklı tip hücreden oluşur: *esas hücreler* ve *interkale hücreler*. Esas hücreler lümenden sodyumu geriemer ve lümene potasyum salgılar. A tipi interkale hücreler lümenden potasyum ve bikarbonat iyonlarını geriemer ve hidrojen iyonunu salgılarlar. Nefronun bu bölümünden su geriemilimi *antidiüretik hormon* konsantrasyonu tarafından kontrol edilir.

nefron içinde GFR'nin ve kan akımının geribildirim yoluyla kontrolünü sağlar.

Distal tübülün bundan sonraki kısmı oldukça kıvrımlıdır ve Henle kıvrımının çıkan kalın kısmı ile arasında geriemilim özellikleri yönünden oldukça fazla benzerlikler vardır. Yani, sodyum, potasyum, klorür ve daha pek çok iyonun önemli kısmının hızla geriemilimini sağlarken, suya ve üreye karşı hiç geçirgen değildir. Bu nedenle, tübül sıvısı burada seyreltildiğinden bu bölüm *seyreltici bölüm* adını alır.

Filtre olan sodyumun ve klorürün yaklaşık yüzde 5'i distal tübülün ilk kısmından geriemilir. *Sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısı* sodyum klorürü lümenden hücrenin içine taşırken, sodyum-potasyum ATPaz pompası sodyumu bazolateral zardan hücrenin dışına pompalar (**Şekil 28-10**). Klorür, bazolateral zardaki klorür kanalları ile hücrenin dışına çıkarak hücrelerarası mesafeye difüze olur.

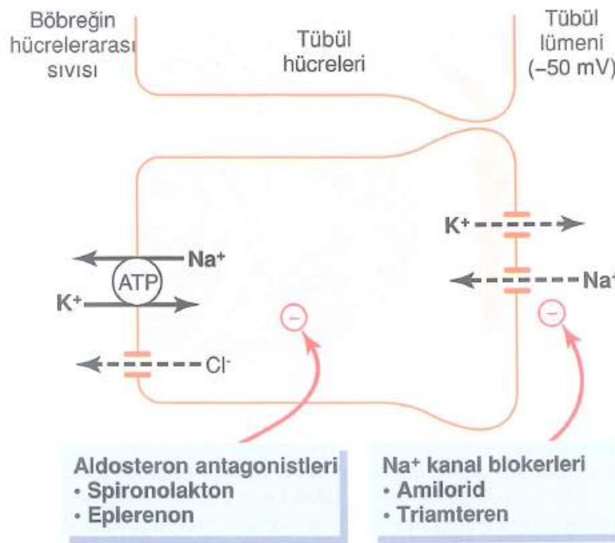
Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan *tiyazid diüretikleri* sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısını inhibe ederler.

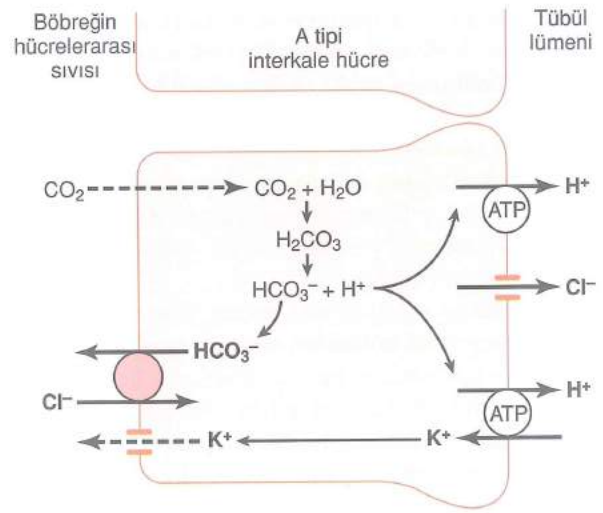
DİSTAL TÜBÜLÜN SON KISIMLARI VE KORTEKSİN TOPLAYICI TÜBÜLÜ

Distal tübülün ikinci yarısı ve onu izleyen kortikal toplayıcı tübül benzer işlevsel özelliklere sahiptir. Anatomik olarak iki farklı tip hücreden oluşurlar, *esas hücreler* ve *interkale hücreler* (**Şekil 28-11**). Esas hücreler lümenden sodyumu ve suyu geriemerken, lümene potasyum salgılarlar. A tipi interkale hücreler ise, potasyum iyonlarını geriemerken, lümene hidrojen iyonlarını salgılarlar.

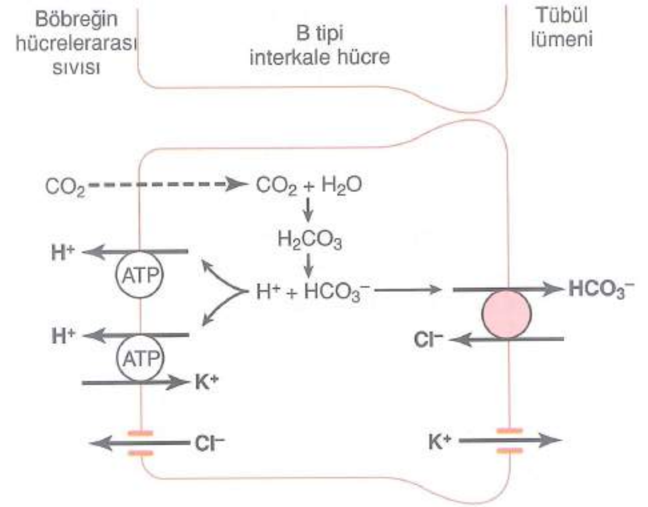
Esas Hücreler Sodyumu Geriemer ve Potasyum Salgılarlar. Esas hücreler tarafından sodyum *geriemilimi* ve potasyum *sekresyonu* her hücrenin bazolateral zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesine bağlıdır (**Şekil 28-12**). Bu pompa hücre içinde düşük sodyum konsantrasyonunu sürdürür ve böylece özel kanallar aracılığı ile sodyumun hücrenin içine girmesine olanak sağlar. Bu hücreler aracılığı ile kandan tübül lümenine potasyumun sekresyonu iki basamaklıdır: (1) Hücrenin içinde yüksek potasyumun konsantrasyonunu sağlayan sodyum-potasyum ATPaz pompası aracılığı ile potasyum hücreye girer ve (2) hücreye girdikten sonra konsantrasyon farkı yönünde lümen tarafındaki zar yoluyla tübül sıvısına difüze olur.

Esas hücreler spironolakton, eplerenon, amilorid ve triamteren gibi *potasyum-tutucu diüretiklerin* etki ettiği ana yerdir. *Spironolakton* ve *eplerenon* mineralokortikoid reseptör antagonistleri olup, esas hücrede aldosteron reseptörü ile yarışarak aldosteronun sodyum geriemilimini ve potasyum sekresyonunu uyarıcı etkisini





Şekil 28-12. Distal tübülün son kısımları ve kortikal toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinde sodyum-klorür geriemilimi ve potasyum sekresyonunun mekanizması. Sodyum hücreye özel kanallarla girer ve sodyum-potasyum ATPaz ile dışarı pompalanır. Aldosteron antagonistleri aldosteron bağlanma bölgesi için yarışarak, aldosteronun sodyum geriemilimini ve potasyum sekresyonunu uyarıcı etkilerini baskılarlar. Sodyum kanal blokerleri sodyumun sodyum kanallarından hücreye girişini doğrudan önlerler.



Şekil 28-13. Toplayıcı tübülün A tipi ve B tipi interkale hücreleri. A tipi hücrelerin lümen tarafındaki zarında hidrojen-ATPaz ve hidrojen-potasyum-ATPaz bulunur ve asidoz sırasında hidrojen iyonlarını sekrete ederken bikarbonatı ve potasyum iyonlarını geriemerler. B tipi hücrelerde hidrojen-ATPaz ve hidrojen potasyum-ATPaz taşıyıcıları bazolateral zarda bulunur ve alkaloz sırasında hidrojen iyonlarını geriemerken, bikarbonatı ve potasyum iyonlarını sekrete ederler.

baskılar. *Amilorid* ve *triamteren* sodyum kanal blokerleridir ve lümene bakan zardaki sodyum kanallarını bloke ederek sodyumun hücre içine girmesini doğrudan engellerler. Böylece, bazolateral zarda sodyum-potasyum ATPaz pompası ile taşınacak sodyum miktarı azaltılmış olur. Bu durumda, potasyumun hücre içine taşınması, dolayısıyla da tübül sıvısına sekresyonu azaltılır. Bu nedenle, sodyum kanalını bloke edici ajanlar ve aldosteron antagonistleri idrarla atılan potasyumu azaltarak potasyum-tutucu diüretikler olarak etki gösterirler.

İnterkale Hücreler Hidrojen, Bikarbonat ve Potasyum İyonlarını Salgılar veya Geriemerler. İnterkale hücreler toplayıcı tübüllerin ve toplayıcı kanalların hücrelerinin %30 ila 40'ını oluşturur ve bu hücreler asit-baz dengesinin düzenlenmesinde büyük bir rol oynarlar. İki tip interkale hücre vardır: A tipi ve B tipi (**Şekil 28-13**). A tipi interkale hücreler hidrojen-ATPaz ve hidrojen-potasyum-ATPaz taşıyıcılarını kullanarak tübülün lümenine hidrojen iyonu salgılar. Bu hücrelerde su ve karbondioksitten, karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla oluşan karbonik asit daha sonra hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır ve böylece hidrojen iyonu açığa çıkmış olur. A tipi hücreler özellikle asidoz sırasında, hidrojen iyonlarının vücuttan uzaklaştırılması ve bikarbonat iyonlarının geriemilmesi açısından önem taşır.

B tipi interkale hücreler ise A tipi hücrelere zıt yönde aktivite göstererek alkaloz durumunda, tübül lümenine bikarbonat salgısı yaparken tübülden hidrojen geriemilimini sağlar. B tipi interkale hücreler, A tipi hücrelerininkine zıt yerleşim gösteren hidrojen ve bikarbonat taşıyıcıları içerirler. Hidrojen iyonları hücreden dışarıya hücre zarının bazolateral tarafından aktif olarak hidrojen-ATPaz aracılığıyla salgılanırken, bikarbonat iyonu tübül lümenine salgılanır ve alkalozda görüldüğü gibi plazmada fazla miktarda bulunan bikarbonat uzaklaştırılır.

Bu mekanizma daha ayrıntılı bir şekilde Bölüm 31'de sunulmuştur. İnterkale hücreler aynı zamanda potasyum iyonlarını da geriemer veya salgılarlar (**Şekil 28-13**).

Distal tübülün son kısmının ve *korteksin toplayıcı tübüllerinin* işlevsel özellikleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

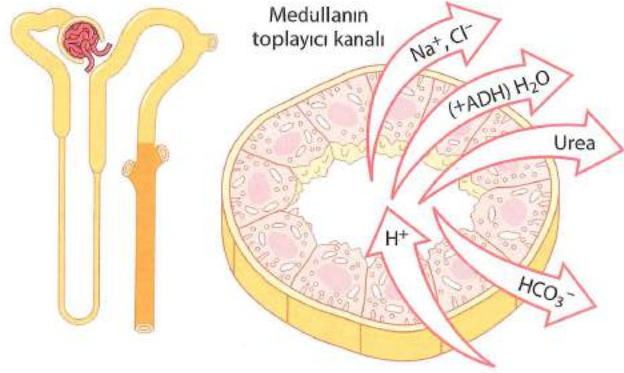
1. Bu iki bölümün tübül zarları, distal tübülün idrarı seyrelten ilk kısımlarına benzer şekilde, hemen hemen tümüyle üreye geçirgen değildir. Böylece bu bölümlere ulaşan ürenin neredeyse tamamı idrarla atılmak üzere toplayıcı kanala geçer. Ancak medulladaki toplayıcı kanallarda bir miktar üre geri emilimi gerçekleşir.
2. Hem distal tübülün son kısmı, hem de kortikal toplayıcı tübül bölümleri sodyum iyonlarını geriemer ve geriemilim hızı hormonlarla, özellikle de aldosteron ile kontrol edilir. Bu bölümler aynı zamanda potasyum iyonunu, peritübül kapiller kanından tübül lümenine salgılar. Bu işlev aldosteron ve vücut sıvılarındaki potasyum konsantrasyonu gibi bazı başka faktörler tarafından kontrol edilir.
3. A tipi interkale hücreler hidrojen-ATPaz mekanizması ile asidozda kolayca hidrojen iyonu sekresyonu yaparlar. Bu hücreler 1000'e 1 gibi büyük bir konsantrasyon farkına rağmen hidrojen iyonlarını salgılama kapasitesine sahiptirler. Bu işlem proksimal tübülde, daha küçük bir konsantrasyon farkı (4-10 kat) oluşturabilen sekonder aktif hidrojen iyonu salgılanmasından farklıdır. Alkalozda B tipi interkale hücreler bikarbonat sekrete eder ve hidrojen iyonlarını aktif olarak geriemerler. Böylece, interkale hücreler vücut sıvılarının asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.
4. Distal tübülün son kısmı ve korteksin toplayıcı tübüllerinin suya karşı geçirgenliği vazopresin de denilen antidiüretik hormon (ADH) tarafından kontrol edilir. Yüksek ADH düzeylerinde bu tübül bölümleri suya karşı geçirgendir, fakat ADH yokluğunda suya geçirgenliklerini tamamen kaybederler. Bu özellik idrarın seyreltilme veya yoğunlaştırılma derecesinin kontrolünde önemli bir mekanizmadır.

MEDULLANIN TOPLAYICI KANALI

Medullanın toplayıcı kanalları filtre edilen suyun ve sodyumun yüzde 10'dan azını geriemerler, ancak idrarı işleme tabi tutan son yer olmaları nedeni ile idrarla atılacak çözünür maddelerin ve suyun miktarının belirlenmesinde çok önemli rol oynarlar.

Toplayıcı kanalların epitel hücreleri düz yüzeyli, oldukça az mitokondri içeren, kübik şekilli hücrelerdir (**Şekil 28-14**). Bu tübül hücrelerinin bazı özellikleri aşağıdaki gibidir:

1. Medulladaki toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenliği ADH düzeyi ile kontrol edilir. Yüksek ADH düzeylerinde suyun medulladaki hücrelerarası mesafeye çabucak geriemilmesi sağlanır. Böylece idrar hacmi azalırken aynı zamanda idrardaki çözünmüş maddelerin çoğu da yoğunlaştırılır.



Şekil 28-14. Medulladaki toplayıcı kanalın hücresel yapısı ve taşıma özellikleri. Medullanın toplayıcı kanalları aktif olarak sodyumu geriemerken hidrojen iyonlarını salgılar. Üreye geçirgen olan bu bölüm aynı zamanda üre geriemilimi yapar. Medullanın toplayıcı kanallarında su geriemilimi antidiüretik hormonun konsantrasyonu ile kontrol edilir.

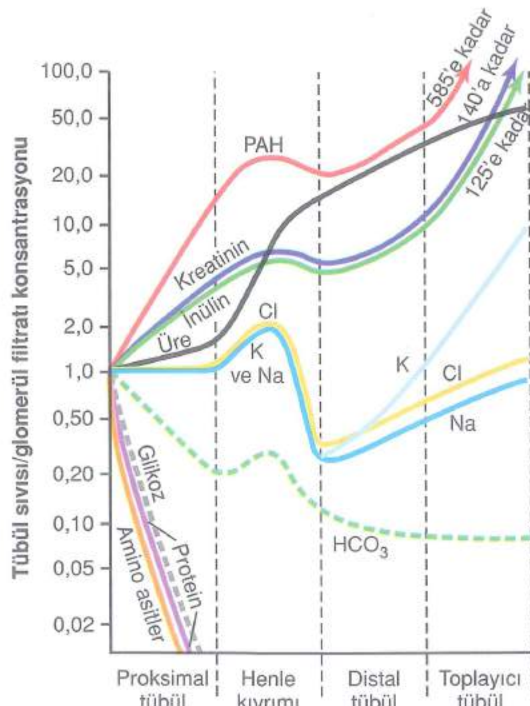
2. Korteksin toplayıcı tübüllerinden farklı olarak medullanın toplayıcı kanalları üreye geçirgendir. Burada bulunan *özel üre taşıyıcıları*, ürenin bazolateral ve lümen tarafındaki zarlardan difüzyonunu kolaylaştırırlar. Böylece, tübülde bulunan ürenin bir kısmı medullada hücrelerarası bölgeye geriemilerek böbreğin bu bölgesinde ozmolaritenin yükselmesine yardım eder ve böbreklerin idrarı yoğunlaştırma yeteneğine katkıda bulunur. Bu konu Bölüm 29'da tartışılmıştır.
3. Medullanın toplayıcı kanalları, korteksin toplayıcı tübüllerinde görüldüğü gibi, büyük konsantrasyon farkına karşın hidrojen iyonlarını salgılama yeteneğine sahiptirler. Dolayısıyla; medullanın toplayıcı kanalları da asit-baz düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.

FARKLI ÇÖZÜNMÜŞ MADDELERİN FARKLI TÜBÜL BÖLGELERİNDEKİ KONSANTRASYONLARININ ÖZETİ

Çözünmüş bir maddenin tübül sıvısı içinde yoğunlaştırılması, suyun geriemilimine kıyasla çözünmüş maddenin geriemilme derecesi ile belirlenir. Eğer su geriemilim yüzdesi daha fazla ise madde daha yoğun hale gelir. Ancak çözünmüş maddenin geriemilimi daha fazla oranda ise, maddenin tübül sıvısındaki konsantrasyonu azalacaktır.

Şekil 28-15 farklı tübül bölgelerinde çeşitli çözünmüş maddelerin yoğunlaştırılma derecelerini göstermektedir. Bu şekildeki değerler, o maddenin tübül sıvısındaki konsantrasyonunun plazmadakine bölünmesini temsil etmektedir. Eğer bir maddenin plazmadaki konsantrasyonu sabit kabul edilirse, tübül sıvısı/plazma konsantrasyonu oranındaki herhangi bir değişim, tübül sıvısı konsantrasyonundaki değişikliği yansıtacaktır.

Eğer suyun emilimi çözünmüş maddenin emiliminden fazla ise, veya çözünmüş maddenin tübül sıvısına net sekresyonu söz konusu ise, filtrat tübül sistemi boyunca



Şekil 28-15. Tübül sisteminin farklı noktalarında, farklı maddelerin ortalama konsantrasyonlarının, aynı maddelerin plazmadaki ve glomerül filtratındaki konsantrasyonlarına göre değişmesi. 1,0 değeri bir maddenin plazmada bulunan konsantrasyonu ile tübül sıvısındaki konsantrasyonunun aynı olduğunu gösterir. 1,0'den küçük değerler, maddenin sudan daha çabuk geriemildiğini, 1,0'den büyük değerler, maddenin sudan daha az geriemildiğini veya tübüllere sekrete edildiğini gösterir.

ilerlerken konsantrasyon giderek artar ve oran 1,0'den büyük olur. Eğer konsantrasyon oranı giderek 1,0'in altına düşüyorsa bunun anlamı suya kıyasla daha fazla çözünmüş maddenin geriemildiğidir.

Şekil 28-15'in üst kısmında gösterilen kreatinin gibi maddelerin konsantrasyonu idrarda giderek artar. Genellikle, bu maddelere vücudun gereksinimi yoktur ve böbrekler bu maddeleri az veya hiç geriemmeyecek, hatta tübüllere salgılayacak şekilde uyum geliştirmişlerdir. Bu nedenle, bu maddeler idrarla fazla miktarda atılırlar. Bunun aksine, şeklin alt kısmında gösterilen glikoz ve amino asitler gibi maddeleri vücut saklamak istediğinden, tümüyle geriemilerek idrarla hemen hiç kaybedilmezler.

Tübül Sıvısı/Plazma İnülin Konsantrasyonu Oranı Böbrek Tübüllerinden Su Geriemilimini Ölçmede Kullanılabilir. Bir polisakkarit olan ve böbrek tübüllerinden geriemilmeyen ve salgılanmayan inülin, GFR ölçümünde kullanılır. Yani, böbrek tübülü boyunca farklı noktalardaki inülin konsantrasyonundaki değişiklikler tübül sıvısında su miktarı değişikliklerini yansıtır.

Örneğin, inülinin tübül sıvısı/plazma konsantrasyonu oranının proksimal tübülün son kısmında yaklaşık 3'e yükselmesi, inülinin tübül sıvısında plazmaya ve glomerül filtratındakine oranla üç kat fazla olduğunu gösterir. İnülin tübülde geriemilime ve sekresyona uğramadığı için tübül sıvısı/ plazma inülin oranının 3 olması filtre olan suyun sadece üçte birinin böbrek tübülünde kaldığını, 2/3'ünün proksimal tübül boyunca geriemildiğini gösterir. Toplayıcı kanalların sonunda tübül sıvısı/ plazma inülin oranının yaklaşık 125'e yükselmesi (bkz. **Şekil 28-15**) filtre olan suyun sadece 1/125'inin tübül lümeninde kaldığını ve yüzde 99'dan fazlasının geriemildiğini gösterir.

TÜBÜLDE GERİEMİLİMİN DÜZENLENMESİ

Tübülde geriemilim ve glomerül filtrasyonu arasındaki dengenin korunması büyük önem taşır. Bu nedenle glomerül filtrasyonunun kontrolünde olduğu gibi, tübül geriemilimini de düzenleyen çok sayıda sinirsel, hormonal ve yerel kontrol mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar glomerül filtrasyonu ile tübül geriemilimi arasındaki dengenin korunmasında önem taşır. Tübül geriemiliminin önemli özelliklerinden biri, bazı maddelerin geriemiliminin, özellikle hormonal kontrol mekanizmaları aracılığıyla, birbirlerinden bağımsız olarak düzenlenebilmesidir.

GLOMERÜLOTÜBÜL DENGESİ—TÜBÜLDE ARTAN YÜKE YANIT OLARAK TÜBÜLLERİN GERİEMİLİM HIZINI ARTIRMA YETENEĞİ

Tübülde geriemilim hızını kontrol eden en temel mekanizmalardan birisi, tübül yükünde artışa (tübülde akımın artışı) yanıt olarak tübüllerin geriemilim hızlarını artırma yetenekleridir. Buna *glomerülotübül dengesi* denir. Örneğin, GFR 125 ml/dak'dan 150 ml/dak'a yükselirse proksimal tübülün mutlak geriemilim hızı da 81 ml/dak'dan (GFR'nin yüzde 65'i), yaklaşık 97,5 ml/dak'a (GFR'nin yüzde 65'i) yükselir. Yani, proksimal tübüllerde GFR'nin geriemilim oranı yüzde 65'de sabit kalsa bile, filtrasyon yükü arttıkça geriemilim hızının da artması, glomerülotübül dengesi olarak adlandırılır.

Glomerülotübül dengesi bir ölçüde tübülün diğer bölgelerinde de, özellikle Henle kıvrımında görülür. Bunu sağlayan mekanizma tam anlaşılamamış olmakla birlikte, daha sonra tartışılacağı gibi kısmen, böbrek tübülü ve onu çevreleyen böbreğin hücrelerarası bölgesinde ortaya çıkan fiziksel kuvvet değişikliklerine bağlı olabilir. Glomerülotübül dengesinin mekanizması hormonlardan bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve tam izole edilmiş böbreklerde hatta tamamen izole proksimal tübül bölümlerinde de gösterilebilir.

Glomerülotübül dengesi, GFR arttığı zaman, distal tübül bölümüne aşırı yük binmesini engellemeye yardımcı olur. Glomerülotübül dengesi kendiliğinden oluşabilecek GFR değişikliklerinin idrar atılması üzerine etkilerini tamponlamada ikinci bir savunma hattı gibi davranır. (Savunmanın diğer hattı, yukarıda tartışılmış olan böbrek otoregülasyon mekanizmaları, özellikle

GFR'deki değişiklikleri önlemeye yardımcı olan tübüloglomerül geribildirimidir). Glomerülotübül ve otoregülasyon denge mekanizmaları birlikte çalışarak, arter basıncı değişiklikleri sırasında ya da sodyum ve hacim homeostazını ciddi olarak bozabilecek başka bir sorun söz konusu olduğunda, distal tübülden sıvı akışının büyük ölçüde değişmesini engellerler.

PERİTÜBÜL KAPİLLERİ VE BÖBREK HÜCRELERARASI SIVISININ FİZİKSEL KUVVETLERİ

Hidrostatik ve kolloid ozmotik güçler, glomerül kapillerlerinde filtrasyonu kontrol ettikleri gibi, peritübül kapillerlerinde geriemilim hızını da denetlerler. Peritübül kapillerinde geriemilim değişiklikleri, böbreğin hücrelerarası alanında hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçlarını değiştirerek böbrek tübüllerinden su ve madde geriemilimini etkiler.

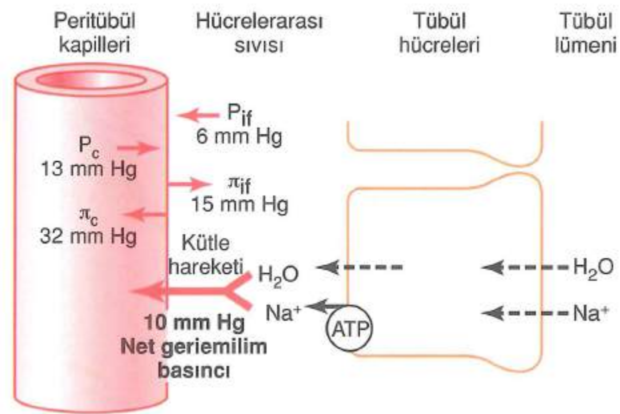
Geriemilim Hızının ve Fiziksel Kuvvetlerin Normal Değerleri. Glomerül filtratı böbrek tübülleri boyunca ilerlerken, normalde suyun ve katı maddelerin birçoğunun yüzde 99'undan fazlası geriemilir. Sıvı ve elektrolitler, böbrek tübülünden hücrelerarası aralığa ve buradan da peritübül kapillerlerine geçer. Peritübül kapillerlerinde geriemilimin normal hızı 124 ml/dak'dır.

Peritübül kapillerlerinde geriemilim şu şekilde hesaplanabilir.

$$\text{Geriemilim} = K_f \times \text{Net geriemilim kuvveti}$$

Net geriemilim kuvveti, peritübül kapillerlerine sıvıyı ve maddeleri iten ve çeken hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçların toplamıdır. Bu kuvvetler (1) peritübül kapillerlerinden geriemilimi engelleyen peritübül hidrostatik basıncı (P_c), (2) geriemilimi kolaylaştıran, kapillerlerin dışında, böbreğin hücrelerarası aralığının hidrostatik basıncı (P_{if}), (3) geriemilimi kolaylaştıran, peritübül kapillerlerindeki plazma proteinlerinin kolloid ozmotik basıncı (π_c) ve (4) geriemilime zıt yönde etki eden böbreğin hücrelerarası aralığındaki proteinlerin oluşturduğu kolloid ozmotik basıncı (π_{if})'dır.

Şekil 28-16 peritübül geriemilimini kolaylaştıran ve zıt etkili normal kuvvetlerin yaklaşık değerlerini göstermektedir. Normal peritübül kapiller basıncı yaklaşık 13 mm Hg ve böbreğin hücrelerarası sıvısının hidrostatik basıncı ortalama 6 mm Hg olduğu için, peritübül kapilleri ile hücrelerarası sıvı arasındaki 7 mm Hg'lık pozitif basınç farkı sıvının geriemilimine karşı koyar. Geriemilime karşı koyan bu basınç, geriemilimi kolaylaştırıcı yönde etki gösteren kolloid ozmotik basıncı dengelemekten uzaktır. Geriemilimi kolaylaştıran plazma kolloid ozmotik basıncı yaklaşık 32 mm Hg iken, geriemilime karşı koyan böbrek



Şekil 28-16. Peritübül kapillerlerinden sıvı geriemilimini belirleyen hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetlerin özeti. Gösterilen sayısal değerler insan için hesaplanmış normal değerlerdir. Böbrek tübül hücrelerinden geriemilen sıvının ve çözünmüş maddelerin peritübül kapillerine geçmesini sağlayan net geriemilim basıncı normalde 10 mm Hg kadardır. ATP, adenozin trifosfat; P_c, peritübül kapillerin hidrostatik basıncı; P_{if}, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı; π_c, peritübül kapillerin kolloid ozmotik basıncı; π_{if}, hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncı.

hücrelerarası alanındaki kolloid ozmotik basınç 15 mm Hg civarındadır. Dolayısıyla, geriemilime neden olacak net kolloid ozmotik basınç, 17 mm Hg'dır. Sonuçta, net hidrostatik kuvvetleri (7 mm Hg), zıt yönde etkili olan net kolloid ozmotik basınçtan (17 mm Hg) çıkararak yaklaşık 10 mm Hg'lık net bir geriemilim kuvveti elde edilir. Bu değer, glomerül kapillerlerinde bulunana benzer şekilde yüksek olmakla birlikte zıt yönde etkilidir.

Peritübül kapillerlerinde yüksek olan sıvı geriemilim hızına katkıda bulunan diğer faktör, kapillerlerin alanının genişliği ve geçirgenliğinin fazlalığı nedeni ile filtrasyon sabitinin (K_f) büyüklüğüdür. Geriemilim normalde 124 ml/dak ve net geriemilim basıncı 10 mm Hg olduğundan K_f yaklaşık 12,4 ml/dak/mm Hg'dır.

Peritübül Kapillerde Fiziksel Kuvvetlerin Düzenlenmesi. Peritübül kapillerlerinden geriemilimin belirleyicisi olan hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçlar, böbrek hemodinamiğindeki değişikliklerden doğrudan etkilenirler. *Peritübül kapillerinin hidrostatik basıncı, arter basıncından ve aferent ve eferent arteriyollerin direncinden* etkilenir. (1) Arter basıncındaki artışlar peritübül kapillerinin hidrostatik basıncında artışa yol açar ve geriemilim hızını azaltır. Bu etki, böbrek kan akımını ve böbrek kan damarlarındaki hidrostatik basıncı oldukça sabit tutan otoregülasyon mekanizmaları ile bir dereceye kadar tamponlanır. (2) Aferent veya eferent arteriyollerdeki bir direnç artışı, peritübül kapillerinde hidrostatik basıncın azalmasına neden olarak geriemilim hızını artırır. Eferent arteriyollerin daralması glomerülün

Tablo 28-2 Peritübül Kapillerinde Geriemilimi Etkileyebilen Faktörler

↑ P_c → ↓ Geriemilim
• ↓ R_A → ↑ P_c
• ↓ R_E → ↑ P_c
• ↑ Arter Basıncı → ↑ P_c
↑ π_c → ↑ Geriemilim
• ↑ π_A → ↑ π_c
• ↑ FP → ↑ π_c
↑ K_f → ↑ Geriemilim

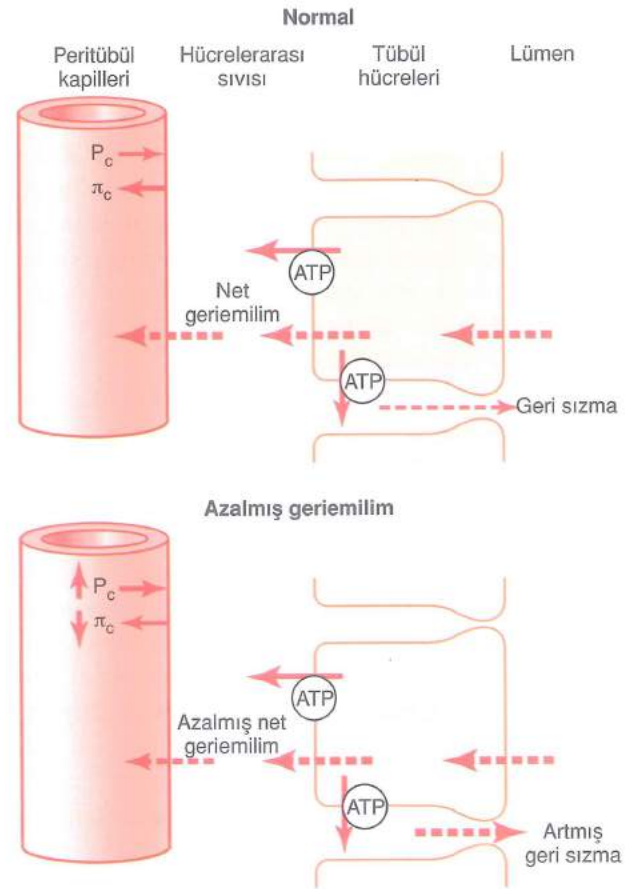
FP, filtrasyon payı; K_f, peritübül kapillerinde filtrasyon katsayısı; P_c, peritübül kapillerinde hidrostatik basınç; π_A, arteryel plazma kolloid ozmotik basıncı; π_c, peritübül kapillerinde kolloid ozmotik basıncı; R_A ve R_E, aferent ve eferent arteriyollerin dirençleri, sırasıyla.

kapillerinde hidrostatik basıncı artırsa da, peritübül kapillerinin hidrostatik basıncını düşürür.

Peritübül kapillerinden geriemilimi etkileyen ikinci ana faktör peritübül kapillerlerindeki plazmanın *kolloid ozmotik basıncıdır.* Kolloid ozmotik basıncın artışı, peritübül kapillerinden geriemilimi artırır. *Peritübül kapillerlerinin kolloid ozmotik basıncını belirleyen faktörler şunlardır: (1) Sistemik plazma kolloid ozmotik basıncı;* sistemik kanın kolloid ozmotik basıncının artması, peritübül kapillerin kolloid ozmotik basıncında artışa neden olarak geriemilimi artırır. (2) *Filtrasyon payı;* filtrasyon fraksiyonu ne denli yüksekse, glomerülden filtre olan plazma miktarı o kadar fazladır. Böylece, geride kalan plazma proteinlerinin konsantrasyonu da o oranda artar. Sonuçta, filtrasyon payının artması peritübül kapillerin geriemilim hızında artışa neden olur. Filtrasyon payı (FP), GFR/böbrek plazma akımı oranı olarak tanımlandığından, GFR'nin artması veya böbrek plazma akımının azalması sonucunda FP artış gösterebilir. Anjiyotensin II gibi bazı böbrekte etkili bazı vazokonstriktörler daha sonra tartışılacağı gibi, böbrek plazma akımını azaltıp filtrasyon fraksiyonunu artırarak, peritübül kapillerinden geriemilimi artırırlar.

Peritübül kapillerin K_f'sindeki değişiklikler de geriemilim hızına etki edebilir, çünkü K_f kapillerin yüzey alanının ve geçirgenliğinin ölçütüdür. K_f'deki artış geriemilimi artırırken, K_f'in azalması peritübül kapillerinin geriemilimini azaltır. Fizyolojik koşulların pek çoğunda K_f kısmen sabit kalır. **Tablo 28-2**'de peritübül kapillerinin geriemilimini etkileyebilen faktörler özetlenmiştir.

Böbreğin Hücrelerarası Alanının Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçları. Peritübül kapillerinin fiziksel kuvvetlerinde oluşan değişiklikler, kaçınılmaz olarak, tübülü çevreleyen hücrelerarası alandaki fiziksel kuvvetleri değiştirerek tübül geriemilimini etkiler. Örneğin, peritübül kapillerinin zarı üzerine etkili olan geriemilim kuvvetleri, ya peritübül kapillerinin hidrostatik basıncınınm artması nedeniyle veya peritübül



Şekil 28-17. Normal koşullar altında (*üstte*) ve peritübül kapillerinde kolloid ozmotik basınç (π_c) azalması veya peritübül kapillerinde hidrostatik basınç (P_c) artışı sırasında (*altta*) proksimal tübül kapillerinde ve peritübül kapillerinde geriemilim. Peritübül kapillerinde azalmış geriemilim, sonuç olarak, özellikle proksimal tübülde çözünmüş maddelerin ve suyun tübül epitel hücrelerinin sıkı bağlantıları üzerinden lümene geri sızmasını artırarak net çözünmüş madde ve su geriemilimini azaltır.

kapillerinin kolloid ozmotik basıncının azalması nedeniyle azaldığı zaman, hücrelerarası alandan peritübül kapillerine sıvının ve madde alımı azalır. Bu durum, böbreğin hücrelerarası alanında sıvının hidrostatik basıncının artmasına ve hücrelerarasında proteinlerin seyreltilmesi nedeni ile kolloid ozmotik basıncın azalmasına neden olur. Bu değişiklikler, özellikle proksimal tübüllerde olmak üzere, böbrek tübüllerinden hücrelerarası alana doğru net sıvı geriemilimini azaltır.

Hücrelerarası sıvıdaki hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç değişikliklerinin tübüldeki geriemilimi etkileme mekanizmaları, çözünmüş madde ve su geriemiliminin yolları incelenerek anlaşılabilir (**Şekil 28-17**). Çözünmüş maddeler bir kez aktif veya pasif taşınma ile hücrelerarası kanallara veya böbreğin hücrelerarası aralığına girince su, tübül lümeninden ozmoz ile hücrelerarasına geçer. Hücrelerarası aralıklara giren su ve çözünmüş maddeler ya peritübül kapillerleri tarafından süpürülüp götürülürler veya epitel bağlantılarından tübül lümenine

difüzyonla geri dönerler. Proksimal tübülün epitel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar gerçekte oldukça sızdırıcıdır ve önemli miktarda sodyum bu bağlantılar aracılığı ile her iki yönde difüzyona uğrayabilir. Peritübül kapillerinin normalde yüksek olan geriemme hızı nedeni ile tübül lümenine çok az sıvı ve çözünmüş madde geri sızar. Diğer yandan, peritübül kapillerinin geriemiliminin azalması, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncını artırır ve tübül lümenine daha fazla su ve madde kaçışı yönünde bir eğilim doğurur, böylece net geriemilim hızı azalır (**Şekil 28-17**'ye tekrar bakınız).

Peritübül kapillerinde geriemilim normal değerinin üstüne çıktığı zaman, tam tersi bir durum söz konusudur. Başlangıçta, peritübül kapillerinde geriemilimdeki bir artış, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncında azalmaya yol açar ve hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncını artırır. Bu kuvvetlerin her ikisi de, suyun ve çözünmüş maddelerin tübül lümeninden hücrelerarası aralığa hareketini kolaylaştırır; bu nedenle tübül lümenine su ve çözünmüş madde geri kaçışı azalır ve net tübül geriemilimi artar. Böylece, suyun ve maddelerin peritübül kapillerine alınması ile tübül lümeninden hücrelerarası alana geçişleri arasındaki yakın uyum, böbreğin hücrelerarası alanındaki hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç değişiklikleri aracılığıyla sağlanır. Bundan dolayı, *peritübül kapillerinin geriemilimini artıran kuvvetler, genellikle aynı zamanda böbrek tübüllerinden geriemilimi de artırırlar. Tersine, peritübül kapillerin geriemiliminde inhibisyon yapan hemodinamik değişiklikler aynı zamanda suyun ve çözünmüş maddelerin tübülden geriemilimini de inhibe ederler.*

ARTER BASINCININ İDRAR DEBİSİNE ETKİSİ: BASINÇ NATRİÜREZİ VE BASINÇ DİÜREZİ

Basınç natriürezi ve *basınç diürezi*, arter basıncında küçük bir artışla bile idrarla atılan sodyumun ve suyun artmasıdır. Bölüm 27'de tarif edilen otoregülasyon mekanizması nedeniyle, arter basıncının 75 mm Hg ile 160 mm Hg sınırları arasındaki artışlarının GFR ve böbrek kan akımı üzerine etkisi çok hafiftir. GFR'de hafifçe artış olması, artmış arter basıncının idrar debisine yansımasına neden olur. Böbrek hastalıklarında sıklıkla görüldüğü gibi, GFR otoregülasyonu bozulduğu zaman arter basıncı artışları GFR'de çok daha fazla artışa yol acar.

Artmış böbrek arter basıncının ikinci etkisi, filtre olan sodyumun ve suyun tübüller tarafından geriemilen yüzdesinin azalması sonucu, çıkarılan idrar miktarının artmasıdır. Bu etkiden sorumlu olan mekanizma, peritübül kapillerinde, özellikle böbrek medullasının vaza rektasındaki hidrostatik basıncın hafifçe yükselmesi ve sonuçta böbreğin hücrelerarası sıvısının hidrostatik basıncının artmasıdır. Daha önce tartışıldığı gibi, böbreğin hücrelerarası sıvısının hidrostatik basıncının artması, sodyumun tübül lümenine geri sızmasına neden olarak net sodyum ve su geriemilim hızını azaltır. Böylece, böbrek arter basıncı arttığı zaman idrar debisinin daha fazla artmasına sebep olur.

Basınç diürezi ve basınç natriürezi mekanizmasına katkıda bulunan üçüncü bir faktör, anjiyotensin II yapımının azalmasıdır. Anjiyotensin II, bizzat tübüllerden sodyumun geriemilimini artırırken, sodyumun emilimini daha da artıracak olan aldosteronun salgılanmasını da uyarır. Böylece, arter basıncı arttığında anjiyotensin II yapımının azalması tübülde sodyum geriemiliminin azalmasına katkıda bulunur.

TÜBÜL GERİEMİLİMİNİN HORMONLAR TARAFINDAN KONTROLÜ

Vücut sıvı hacimlerinin ve çözünmüş madde konsantrasyonlarının ince bir şekilde düzenlenmesi, suyun ve farklı çözünmüş maddelerin böbrekler tarafından değişebilir hızlarda ve bazen de birbirinden bağımsız olarak atılmasını zorunlu kılar. Örneğin, fazla potasyum alındığında sodyumun ve diğer elektrolitlerin böbrekler yoluyla atılması normal düzeyde korunurken, potasyumun atılması arttırılmak zorundadır. Benzer şekilde, sodyum alımı değiştiğinde, diğer elektrolitlerin atılmasında önemli değişiklik yapılmaksızın, idrarla sodyumun atılması uygun şekilde ayarlanmalıdır. Tübülde geriemilimin farklı elektrolitler ve su için olan bu özgüllüğünü, vücuttaki birkaç hormon sağlar. **Tablo 28-3**'de tübülde geriemilimi düzenleyen en önemli hormonlardan bazıları, etki ettikleri başlıca tübül bölgeleri, suyun ve çözünmüş maddelerin atılmasına etkileri özetlenmektedir. Bazıları Bölüm 29

Tablo 28-3 Tübülde Geriemilimi Düzenleyen Hormonlar

Hormon	Etki Yeri	Etkileri
Aldosteron	Toplayıcı tübül ve kanal	↑ NaCl, H_2O geriemilimi, ↑ K^+ sekresyonu, ↑ H^+ sekresyonu
Anjiyotensin II	Proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu/distal tübül, toplayıcı tübül	↑ NaCl, H_2O geriemilimi, ↑ H^+ sekresyonu
Antidiüretik hormon	Distal tübül/toplayıcı tübül ve kanal	↑ H_2O geriemilimi
Atriyal natriüretik peptit	Distal tübül/toplayıcı tübül ve kanal	↓ NaCl geriemilimi
Paratiroid hormon	Proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu / distal tübül	↓ PO_4^- geriemilimi, ↑ Ca^{++} geriemilimi

ve 30'da daha ayrıntılı bir şekilde tartışılmış olan bu hormonların böbrek tübüllerine etkileri, aşağıdaki birkaç paragrafta kısaca yer almaktadır.

Aldosteron Sodyumun Geriemilimini ve Potasyumun Sekresyonunu Artırır. Adrenal korteksin zona glomeruloza hücrelerinden salgılanan aldosteron, böbrek tübüllerinden sodyumun geriemiliminin ve potasyumun sekresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. *Aldosteronun başlıca etki ettiği bölge, korteksin toplayıcı tübüllerinin esas hücreleridir.* Aldosteronun sodyumun geriemilimiyle birlikte potasyumun sekresyonunu artırma mekanizması, korteksteki toplayıcı tübül zarının bazolateral kısımlarında sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarması yoluyla olur. Aldosteron aynı zamanda zarın lümen tarafında sodyuma karşı geçirgenliği de artırır. Aldosteronun hücresel düzeydeki etki mekanizması Bölüm 78'de tartışılmıştır.

Aldosteron salgısını uyaran en önemli faktörler (1) hücredışında potasyum konsantrasyonunun artması ve (2) tipik olarak, sodyumun ve suyun azalması veya kan basıncının düşmesi durumlarında ortaya çıkan anjiyotensin II artışıdır. Bu etkilerle artan aldosteron salgılanması böbreklerde sodyumun ve suyun tutulmasına neden olarak, hücredışı sıvının hacmini artırmaya ve kan basıncını normale döndürmeye yardımcı olur.

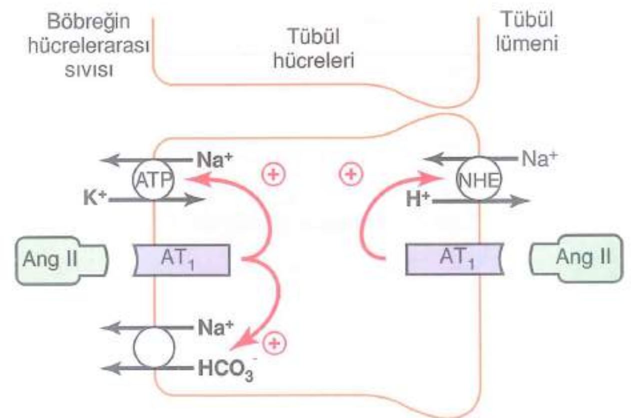
Adrenal bezin harabiyeti veya bozukluğunda görüldüğü gibi *(Addison hastalığı)*, aldosteron yokluğunda vücutta önemli sodyum kaybı ve potasyum birikimine görülür. Adrenal tümörü olan hastalarda ise *(Conn sendromu)* aşırı aldosteron salgılanması, vücutta sodyum birikimine ve potasyum tükenmesine yol açar. Çok düşük düzeylerde aldosteron mevcut olduğu sürece, sodyum dengesinin günlük düzenlenmesi sağlanabilse de, aldosteron salgısındaki yetersizlik böbreklerden potasyumun atılmasını ve vücut sıvılarındaki potasyum konsantrasyonunu büyük ölçüde bozar. Bu yüzden aldosteron, sodyum konsantrasyonundan çok, potasyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde büyük önem taşır.

Anjiyotensin II Sodyum ve Su Geriemilimini Artırır. Anjiyotensin II vücudun belki de en güçlü sodyum tutucu hormonudur. Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, anjiyotensin II yapımı, kanamada olduğu gibi kan basıncının düşmesi ve/veya hücredışı sıvı hacminin azalması veya aşırı terleme, ağır diyare gibi durumlarda ortaya çıkan su ve tuz kaybı koşullarında artar. Artan anjiyotensin II yapımı, üç temel etki ile böbrek tübüllerinden suyun ve sodyumun geriemilimini artırarak kan basıncının ve hücredışı sıvısı miktarının normale çevrilmesine yardım eder:

1. *Anjiyotensin II aldosteron salgılanmasını uyarır,* bu da sodyum geriemilimini artırır.
2. *Anjiyotensin II eferent arteriyolleri daraltarak* peritübül kapillerinin dinamiğine, sodyumun ve suyun geriemilimini artıracak yönde iki farklı etkide bulunur: Eferent arteriyolün daralması, özellikle proksimal tübülde net tübül geriemilimini artıran peritübül kapillerin hidrostatik basıncını azaltır. Ayrıca böbrek kan akımınının azalmasıyla, glomerülde filtrasyon payı artar ve böylece peritübül kapillerinde protein yoğunluğu ve kolloid ozmotik basınç yükselir. Sonuçta peritübül kapillerinde artan geriemici kuvvet, sodyumun ve suyun tübülde geri emilimini artırır.
3. *Anjiyotensin II proksimal tübülde, Henle kıvrımında, distal ve toplayıcı tübüllerde sodyumun geriemilimini doğrudan uyarır.* Bu doğrudan etkilerinden biri tübül hücrelerinin bazolateral zarında sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarmaktır. İkinci etkisi, özellikle proksimal tübülün lümen tarafındaki zarında sodyum-hidrojen değişimini uyarmaktır. Üçüncüsü ise, bazolateral zarda bulunan sodyum-bikarbonat birlikte-taşıyıcısını uyarmaktır (**Şekil 28-18**).

Böylece, anjiyotensin II böbrek tübül bölümlerinin birçoğunda, epitel hücrelerinin hem lümene bakan hem bazolateral zarında sodyum taşınmasını uyarır. Anjiyotensin II'nin artması birden fazla etkisi nedeniyle, böbreklerin önemli miktarda sodyum ve su tutmasına neden olur. Böylece, Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, vücudun sodyum alımındaki değişikliklere, hücredışı sıvı hacminde ve kan basıncında önemli bir değişiklik olmaksızın uyum sağlamasına olanak tanır.

Anjiyotensin II tübülde sodyumun geriemilimini artırırken aynı zamanda eferent arteriyolleri kasıcı etkisiyle

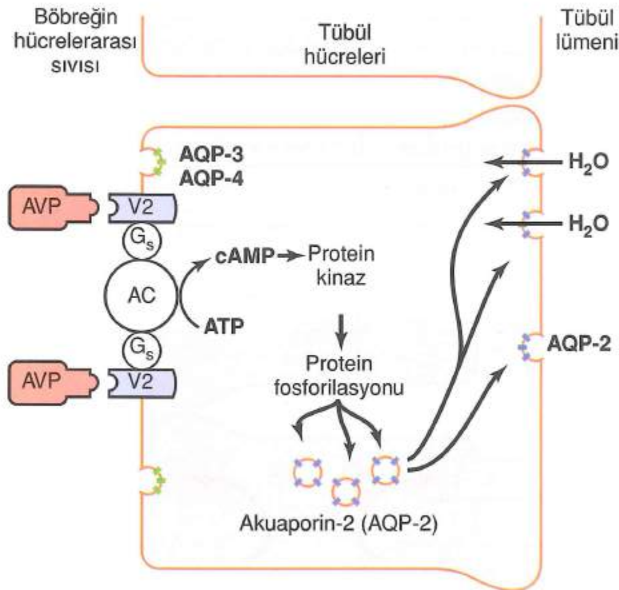


Şekil 28-18. Anjiyotensin II (*Ang II*)'nin, proksimal tübülde sodyum geriemilimi üzerine doğrudan etkisi. *Ang II* lümene bakan zar üzerinde bulunan sodyum-hidrojen zıt-taşıyıcısını (NHE), bazolateral zarda bulunan sodyum-potasyum ATPaz ve sodyum-bikarbonat birlikte-taşıyıcısını uyarır. Ang II'nin benzer etkileri, Henle kıvrımı, distal tübül ve toplayıcı tübül gibi diğer tübül bölümlerinde de ortaya çıkar.

üre ve kreatininin vücuttan uzaklaştırılmalarına yardımcı olur, çünkü bu metabolizma yıkım ürünlerinin uzaklaştırılması uygun GFR düzeylerine bağlıdır. Böylece, anjiyotensin II yapımında artış böbreklerin metabolizma yıkım ürünlerinin tutulmasına yol açmadan sodyumu ve suyu tutmasına olanak tanır.

ADH Suyun Geriemilimini Artırır. ADH'nın böbreklere en önemli etkisi, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal epitellerinde suya karşı geçirgenliği artırmaktadır. Bu etki, dehidrasyon gibi durumlarda, vücutta su tutulmasına yardımcı olur. ADH eksikliğinde, distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenliği azalır ve böbreklerden atılan idrar miktarı çok artarken idrarın yoğunluğu azalır. Böylece ADH'nın etkileri idrarın seyreltilme veya yoğunlaştırılma derecesinin kontrolünde anahtar rol oynar. Bu konuyla ilgili ayrıntılar Bölüm 29 ve 76'da tartışılmıştır.

ADH distal tübülün son kısmı, toplayıcı tübül ve kanallarda özgül V_2 *reseptörlerine* bağlanır ve siklik adenozin monofosfat yapımını artırarak protein kinazların aktivasyonuna neden olur (**Şekil 28-19**). Bu da, *akuaporin-2 (AQP-2)* adlı hücreiçi proteininin zarın lümene bakan kısmına doğru hareketini uyarır. AQP-2 molekülleri kümeler haline gelip ekzositoz yoluyla hücre zarıyla birleşirler ve suyun hızla hücreye difüzyonuna olanak sağlayan *su kanallarını* oluştururlar. Hücrenin bazolateral zarında AQP-3 ve AQP-4 gibi ADH ile kontrol edilmeyen başka su kanalları ise, suyun hızla hücreyi terk etmesini sağlayan bir yol oluştururlar. ADH'da kronik artışlar böbrek tübül hücrelerinde AQP-2 gen transkripsiyonunu uyararak AQP-2 protein yapımında da artışa neden olur. ADH miktarı azaldığında, AQP-2 molekülleri hücre sitoplazmasına geri dönerler ve su kanallarının lümen tarafındaki zardan uzaklaştırılmasıyla birlikte suya geçirgenlik azalmış olur. ADH'nın hücresel etkinliği Bölüm 76'da daha ayrıntılı tartışılmıştır.



Şekil 28-19. Arjinin vazopresin (*AVP*)'nin distal tübülün son kısmının toplayıcı tübüllerin ve toplayıcı kanalların epitel hücrelerindeki etki mekanizmaları. *AVP* V_2 reseptörlerine bağlanır, bu reseptörler adenilat siklaz (*AC*)'ı uyararak siklik adenozin-monofosfat (*cAMP*) oluşumunu artıran, uyarıcı G proteinleri (G_s) ile eşleşmişlerdir. cAMP, protein kinaz A'yı uyararak, hücre zarının lümen tarafına akuaporin-2 (*AQP-2*) hareketine neden olan hücreiçi proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. AQP-2 molekülleri su kanallarını oluşturmak üzere bir araya gelirler. Hücre zarının bazolateral tarafına yerleşmiş olan diğer akuaporinler, AQP-3 ve AQP-4, suyun hücre dışına hareketine izin verir. Bu akuaporinlerin işlevi AVP tarafından düzenlenmemektedir.

Atriyal Natriüretik Peptit Sodyumun ve Suyun Geriemilimini Azaltır. Plazma hacminin artması sonucu kalp atriyumlarındaki özgül hücrelerin gerilmesi ile *atriyal natriüretik peptit (ANP)* denilen bir protein salgılanır. Bu peptit düzeylerinin artması da özellikle toplayıcı kanallardan olmak üzere böbrek tübüllerinden sodyumun ve suyun geriemilimini doğrudan inhibe eder. ANP aynı zamanda renin salgılanmasını, dolayısıyla anjiyotensin II oluşumunu baskılayarak da tübülde geriemilimi azaltır. Sodyumun ve suyun geriemilimindeki bu azalma, idrar miktarını artırarak kan hacminin normale çevrilmesine yardımcı olur.

ANP düzeyleri konjestif kalp yetmezliğinde oldukça yüksektir. Bunun nedeni ventriküllerin yetersiz pompalama işlevi nedeniyle atriyumların gerilmesidir. Kalp yetmezliğinde artan ANP sodyum ve su tutulmasının zayıflatılmasına yardımcı olur.

Paratiroid Hormon Kalsiyumun Geriemilimini Artırır. Paratiroid hormon vücutta kalsiyum-düzenleyici hormonlar içinde en önemlilerindendir. Böbreklerdeki başlıca etkisi, tübüllerden, özellikle distal tübüllerden ve olasılıkla Henle kıvrımından da, kalsiyumun geriemilimini artırmaktır. Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, paratiroid hormonun proksimal tübülden fosfat geriemilimini baskılamak ve Henle kıvrımından magnezyum geriemilimini uyarmak gibi başka etkileri de vardır.

SEMPATİK SİNİR SİSTEMİNİN UYARILMASI SODYUMUN GERİEMİLİMİNİ ARTIRIR

Sempatik sinir sisteminin şiddetli şekilde uyarılması, böbrek arteriyollerini daraltarak ve dolayısıyla GFR'de azalmaya yol açarak sodyumun ve suyun atılmasını azaltabilir. Ancak, düşük sempatik uyarılma bile, proksimal tübül, Henle'nin çıkan kolun kolu ve belki de daha fazla olarak böbrek tübüllerinin distal bölümlerinden sodyumun geriemilimini artırarak, sodyumun ve suyun atılmasını azaltır. Bu olay, tübül epitel hücreleri üzerindeki α-adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar.

Sempatik uyarılma ile artan renin salgılanması ve anjiyotensin II yapımı da, sodyumun tübüllerden geriemiliminde artışa ve tübüllere sekresyonunda azalmaya katkıda bulunur.

BÖBREK İŞLEVLERİNİ ÖLÇMEK İÇİN KLİRENS YÖNTEMLERİNİN KULLANILMASI

Farklı maddelerin plazmadan "uzaklaştırılma" hızları, böbreklerin çeşitli maddeleri vücuttan atmalarındaki etkinliklerinin değerlendirilmesinde faydalı bir yaklaşım sağlar (**Tablo 28-4**). *Birim zamanda böbrekler tarafından bir maddeden tamamen arındırılan plazma miktarı, o maddenin böbrek klirensi olarak tanımlanır.*

Bu biraz özet bir görüştür, çünkü bir maddeden *tamamen* arındırılan tek bir plazma hacmi yoktur. Ancak böbrek klirensi, böbreklerin işlevlerinin değerlendirilmesinde faydalı bir yaklaşım sağlar ve aşağıda tartışıldığı gibi, glomerül filtrasyonu tübül geriemilimi ve tübül sekresyonu gibi böbreklerin temel işlevlerinin yanı sıra, böbrek kan akımının değerlendirilmesinde de önemli bilgiler verir.

Klirensin prensibini anlayabilmek için aşağıdaki örneği dikkate alalım: Eğer böbreklere gelen plazmanın her ml'sinde bir maddeden 1 mg bulunuyorsa ve bu maddenin idrarla atılan miktarı da dakikada 1 mg ise, bir dakikada, 1 ml plazma bu maddeden "arındırılıyor" demektir. Diğer bir deyişle klirens, bir birim zamanda idrarla uzaklaştırılan madde miktarını sağlamak için gerekli olan plazma hacmi anlamına gelir. Matematiksel olarak tanımlandığında:

$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

Bu formülde C_s, s maddesinin uzaklaştırılma hızı; P, maddenin plazmadaki yoğunluğu; U_s, maddenin idrardaki yoğunluğu ve V, idrar akım hızıdır. Bu eşitlik yeniden düzenlendiğinde klirens aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Böylece bir maddenin böbrek klirensi, o maddenin idrarla atılma hızının (U_s x V) plazmadaki konsantrasyonuna bölünmesi ile hesaplanır.

İNÜLİN KLİRENSİ GFR HESAPLANMASINDA KULLANILABİLİR

Eğer bir madde su kadar serbest filtre ediliyorsa ve böbrek tübüllerinden geriemilmiyor veya tübüllere salgılanmıyorsa, o zaman o maddenin idrarla atılan miktarı (U_s x V) böbrekler tarafından filtre edilen miktarına (GFR x P) eşit olacaktır. Buna göre,

$$GFR \times P_s = U_s \times V$$

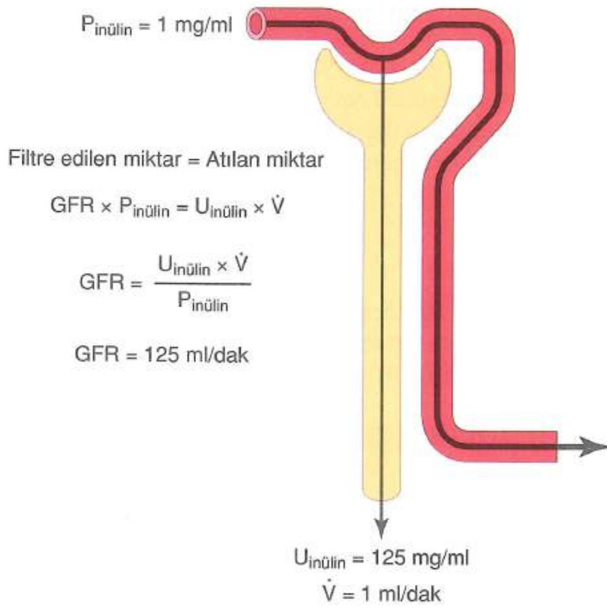
GFR, aşağıdaki gibi maddenin klirensinden hesaplanabilir:

$$GFR = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

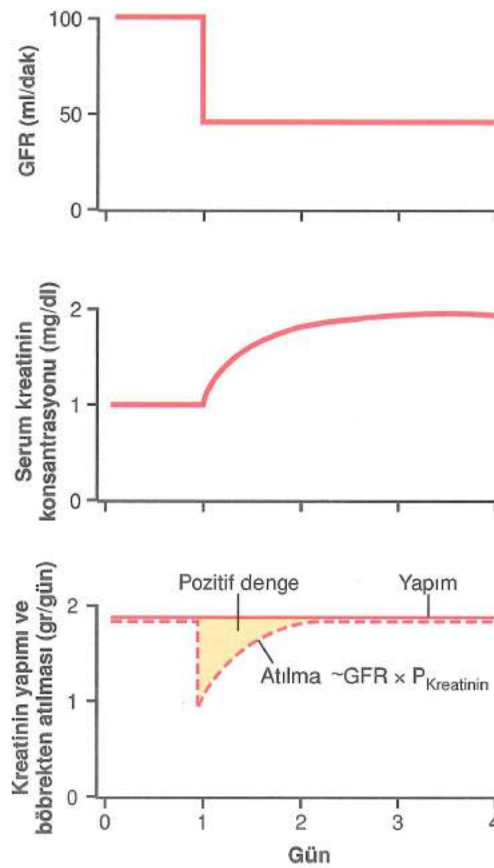
Tablo 28-4 Böbrek İşlevini Ölçmede Klirensin Kullanılması

Terim	Formül	Birimler
Klirens hızı	$C_s = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s}$	ml/dak
Glomerül filtrasyonunun hızı	$GFR = \frac{U_{inulin} \times \dot{V}}{P_{inulin}}$	
Klirens oranı	$\text{Klirens oranı} = \frac{C_s}{C_{inulin}}$	Yok
Böbrekte etkin plazma akımı	$ERPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH}}$	ml/dak
Böbrek plazma akımı	$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times \dot{V}/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/dak
Böbrek kanı akımı	$RBF = \frac{RPF}{1 - \text{Hematokrit}}$	ml/dak
Atılma hızı	$\text{Atılma hızı} = U_s \times \dot{V}$	mg/dak, mmol/dak, veya mEq/dak
Geriemilim hızı	$\text{Geriemilim hızı} = \text{Filtre olan yük} - \text{Atılma hızı} = (GFR \times P_s) - (\dot{U}_s \times V)$	mg/dak, mmol/dak, veya mEq/dak
Sekresyon hızı	Sekresyon hızı = Atılma hızı - Filtre olan yük	mg/dak, mmol/dak, veya mEq/dak

C_s, "s" maddesinin klirens hızı; E_{PAH}, PAH uzaklaştırılma oranı, ERPF, böbrekte etkin plazma akımı; GFR, glomerül filtrasyon hızı; P, plazma konsantrasyonu; PAH: para-aminohipürik asit; P_{PAH}, böbrek arterinde PAH konsantrasyonu; RBF, böbrek kan akımı; RPF, böbrek plazma akımı; S: bir madde; U; idrar konsantrasyon; $\dot{V}$, idrar akım hızı; V_{PAH}, böbrek veninde PAH konsantrasyonu.



Şekil 28-20. İnülin klirensi kullanılarak böbreklerden glomerül filtrasyonunun hızı (*GFR*)'nın ölçülmesi. İnülin glomerül kapillerinden serbestçe filtre edilir, fakat böbrek tübüllerinden geriemilmez. $P_{inülin}$, plazma inülin konsantrasyonu; $U_{inülin}$, idrar inülin konsantrasyonu; $\dot{V}$, idrar akım hızı.



Şekil 28-21. Kreatinin yapım hızı sabit iken, glomerül filtrasyonunun hızında (*GFR*) yüzde 50'lik bir azalışın serum kreatinin düzeylerine ve atılmasına etkisi. $P_{kreatinin}$, plazma kreatinin konsantrasyonu.

Bu özelliklere sahip bir madde, yaklaşık 5200 molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan *inülindir.* Vücutta üretilmeyen ve bazı bitki köklerinde bulunan inülin GFR'yi ölçmek amacıyla, vücuda damar yolu ile verilir.

Şekil 27-19 böbreklerin inüline davranışını göstermektedir. Bu örnekte plazma inülin yoğunluğu 1 mg/ml, idrar yoğunluğu 125 mg/ml ve idrar akımı hızı 1 ml/dak'dır. Bunun anlamı, dakikada 125 mg inülinin idrara geçtiğidir. O halde, inülinin idrarla atılma hızının, plazma inülin konsantrasyonuna bölünmesi ile (bu da 125 ml/dak değerini verir) inülin klirensi hesaplanabilir. Bu demektir ki, idrarda çıkan inülin miktarını sağlamak için, bir dakikada 125 ml plazmanın böbreklerden filtre edilmesi gerekir.

GFR tayininde kullanılan tek madde inülin değildir. *Kreatinin* ve *radyoaktif iyotalamat* gibi diğer maddeler de klinikte GFR ölçümünde kullanılmaktadır.

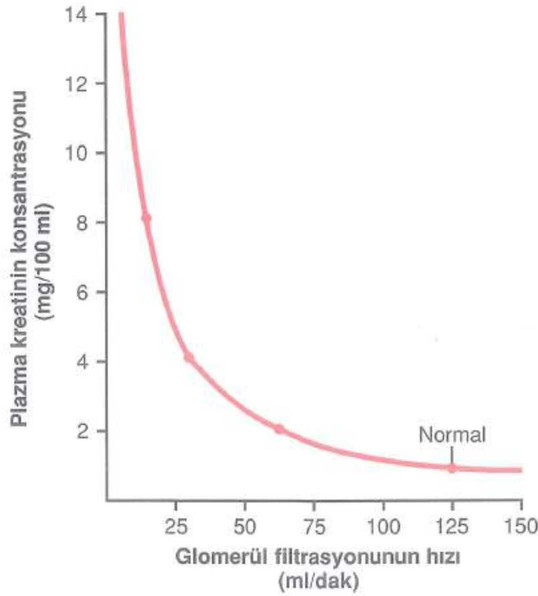
KREATİNİN KLİRENSİ VE PLAZMA KREATİNİN KONSANTRASYONU GFR'NİN YAKLAŞIK TAHMİN EDİLMESİNDE KULLANILABİLİR

Kreatinin iskelet kas metabolizmasının bir ara ürünüdür ve hemen tamamı glomerül filtrasyonuyla vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle kreatinin klirensi GFR ölçümünde kullanılabilir. Hastaya damardan verilmesi gerekmediğinden klinikte GFR'nin belirlenmesi için inüline kıyasla daha yaygın kullanılır. Ancak kreatinin klirensi GFR için mükemmel bir gösterge değildir. Çünkü az miktarda kreatinin tübüller tarafından salgılanır, yani idrarla atılan kreatinin miktarı filtre olan miktardan biraz fazladır. Plazma kreatinin konsantrasyonunun ölçümü sırasında oluşabilecek küçük bir hata, normalden yüksek değerlerin elde edilmesine neden olur. Şans eseri bu iki hata birbirini dengeler ve GFR'nin yaklaşık olarak belirlenmesinde kreatinin klirensi mantıklı bir ölçüm olarak kullanılır.

Bazı durumlarda, kreatinin klirensinin (C_{Cr}) ölçümü için idrar toplamak pratik olmayabilir. Ancak, GFR ile ters orantılı olan plazma kreatinin (P_{Cr}) düzeyinin ölçülmesi, GFR'deki ***değişiklikleri*** yansıtabilen basit bir yöntemdir:

$$GFR \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Bu durumda vücut sıvılarında kreatinin birikir ve plazma kreatinin konsantrasyonu artar. Plazma kreatinin konsantrasyonundaki bu artış, filtre edilen (P_{Cr} x GFR) ve atılan kreatinin miktarları (U_{Cr} x$\dot{V}$) normale dönene ve kreatinin üretimi ile atılması arasında yeniden denge sağlanana kadar devam eder. Bu durum, **Şekil 27-20**'de görüleceği gibi, plazma kreatinin düzeyinin yaklaşık olarak normalin iki katına çıkmasıyla meydana gelir.



Şekil 28-22. Denge koşullarında glomerül filtrasyonunun hızı (GFR) ile plazma kreatinin düzeyleri arasındaki yaklaşık ilişki. Eğer vücut kreatinin yapımı sabit ise, GFR'de yüzde 50 azalma plazma kreatininde iki kat artış yapar.

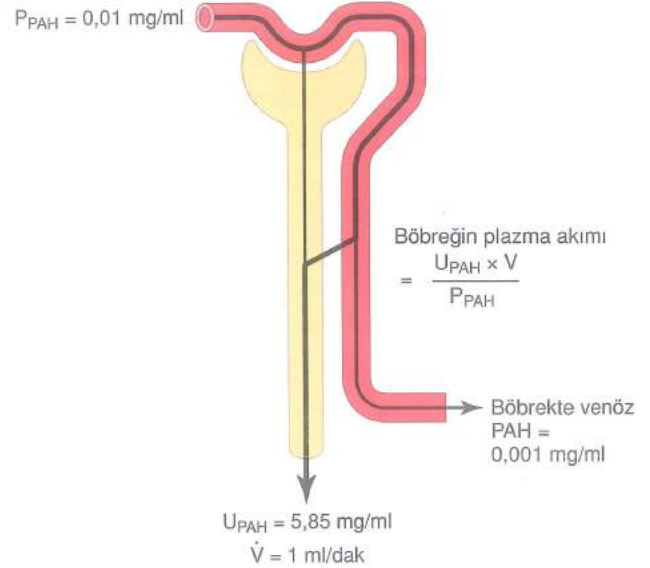
GFR dörtte bir oranında azaldığında, plazma kreatinini dört katı, GFR sekizde bir oranında azaldığında plazma kreatinini sekiz katı artış gösterir. Böylece, normal koşullarda GFR azalmasına karşın kreatinin yapım hızı atılma hızına eşitlenir. Ancak bu normal atılma hızı, plazma kreatinin seviyelerinde yükselme pahasına gerçekleşir (**Şekil 28-22**).

PAH KLİRENSİ BÖBREK PLAZMA AKIMININ TAHMİNİNDE KULLANILABİLİR

Teorik olarak eğer bir madde plazmadan *tamamen* uzaklaştırılıyorsa bu maddenin klirens hızı, toplam böbrek plazma akımına eşit olmalıdır. Bir başka deyişle, böbreğe kan ile gelen madde miktarı (böbrek plazma akımı *x* P_s), idrarla atılan miktarına (U_sxV) eşit olacaktır. Böylece, böbrek plazma akımı (RPF) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$RPF = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$

GFR, toplam plazma akımının sadece yüzde 20'si olduğundan, bir maddenin plazmadan *tamamen* uzaklaştırılabilmesi için, glomerüllerden filtrasyonuna ilaveten tübüllerden de sekresyonu gereklidir (**Şekil 28-23**). Böbrekler tarafından tamamen uzaklaştırıldığı bilinen bir madde yoktur. Ancak PAH'ın yaklaşık yüzde 90'ı böbrekler tarafından uzaklaştırılır. Bu nedenle, böbrek plazma akımının yaklaşık olarak hesaplanmasında PAH klirensi kullanılabilir. Daha doğru bir değer elde etmek için, böbreklerle atılana ek olarak kanda kalan PAH yüzdesi de ölçülebilir. Kandan uzaklaştırılan PAH yüzdesine *PAH ekstraksiyon oranı* denir ve normal böbreklerde ortalama



Şekil 28-23. Böbrekte para-aminohipürik asit (*PAH*)'in klirensinden böbreğin plazma akımının ölçülmesi. PAH glomerül kapillerlerinde serbestçe filtre olur ve aynı zamanda peritübül kapillerlerinden tübül lümenine sekrete olur. Böbrek arterinin plazmasında bulunan PAH miktarı idrarda atılan PAH miktarına neredeyse eşittir. Bu nedenle, böbreğin kan akımı PAH'ın klirensinden hesaplanabilir. Daha da hassas olmak için, böbreği terkeden kanda hâlâ var olan PAH'ın yüzdesi ile bir düzeltme yapılabilir. P_{PAH}, arter kanının plazmasındaki PAH konsantrasyonu; U_{PAH}, idrardaki PAH konsantrasyonu; $\dot{V}$, idrar akım hızı.

yüzde 90 kadardır. Hasta böbreklerde hasarlı tübüllerin tübül sıvısı içine yeterli PAH salgılayamayışları nedeni ile bu oran azalabilir.

Böbrek plazma akımının hesaplanması aşağıdaki örnekle gösterilebilir: Plazma PAH konsantrasyonunun 0,01 mg/ml, idrar konsantrasyonunun 5,85 mg/ml, idrar akım hızının da 1 ml/dak olduğunu düşünelim. PAH klirensi idrarla PAH atılma hızının (5,85 mg/ml x 1 ml/dak), plazma PAH konsantrasyonuna (0,01 mg/ml) bölünmesi ile hesaplanabilir. Böylece PAH klirensi 585 ml/dak olarak bulunur.

Eğer PAH ekstraksiyon oranı yüzde 90 ise, gerçek böbrek plazma akımı 585 ml/dak'nın 0,9'a bölünmesi ile 650 ml/dak olarak elde edilebilir. Böylece toplam böbrek plazma akımı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Toplam böbrek plazma akımı} = \frac{\text{PAH klirensi}}{\text{PAH ekstraksiyon oranı}}$$

Ekstraksiyon oranı (E_{PAH}), böbreğin arteryel PAH (P_{PAH}) ve venöz PAH (V_{PAH}) konsantrasyonları arasındaki fark bölü böbrek arteryel PAH konsantrasyonu olarak hesaplanır.

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Böbreğe giden toplam kan akımı, hematokrit (kandaki eritrositlerin yüzdesi) ve böbrek toplam plazma akımı kullanılarak hesaplanabilir. Eğer hematokrit 0,45 ve

toplam böbrek plazma akımı 650 ml/dak ise toplam böbrek kan akımı 650/ (1-0,45) yani 1182 ml/dakdır.

FİLTRASYON PAYI, GFR'NİN BÖBREK PLAZMA AKIMINA BÖLÜNMESİ İLE HESAPLANIR

Glomerül zarından filtre olan plazma miktarını gösteren filtrasyon payını hesaplamak için, önce böbrek plazma akımı (PAH klirensi) ve GFR (inülin klirensi) bilinmelidir. Eğer böbrek plazma akımı (RPF) 650 ml/dak ve GFR 125 ml/dak ise, filtrasyon payı (FP) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$FP = GFR/RPF = 125/650 = 0,19$$

BÖBREK KLİRENSLERİNDEN TÜBÜL GERİEMİLİMİNİN VEYA SEKRESYONUN HESAPLANMASI

Eğer bir maddenin glomerül filtrasyon hızı ve böbrekten atılma hızı bilinirse, böbrek tübüllerinden o maddenin net geriemiliminin veya net sekresyonunun olup olmadığı hesaplanabilir. Örneğin, bir maddenin atılma hızı ($U_s \times \dot{V}$) maddenin filtre olan yükünden ($GFR \times P_s$) daha az ise, o maddenin bir kısmı böbrek tübüllerinden geriemiliyor demektir.

Tersi olarak, eğer bir maddenin atılma hızı, filtre olan yükten daha fazla ise, o zaman idrarda görülen madde miktarı glomerülden filtre edilen ve tübüllerden sekresyona uğrayan miktarın toplamını temsil ediyor demektir.

Aşağıdaki örnekler tübül geriemiliminin hesaplanmasını göstermektedir. Hastadan aşağıdaki değerlerin elde edilmiş olduğunu düşünelim:

İdrar akım hızı = 1 ml/dak

İdrarda sodyum konsantrasyonu (U_{Na}) = 70 mEq/L =70 µEq/ml

Plazma sodyum konsantrasyonu = 140 mEq/L =140 uEq/ml

GFR (inülin klirensi) = 100 ml/dak

Bu örnekte, filtre olan sodyum yükü $GFR \times P_{Na}$ veya 100 ml/dak x 140 µEq/ml = 14.000 µEq/dak'dır. İdrarla atılan sodyum (U_{Na} x idrar akım hızı) 70 µEq/dak'dır. Bu nedenle, tübülde sodyum geriemilimi, filtre olan sodyum yükü ile idrarla atılan sodyum arasındaki farka eşittir veya 14.000 µEq/dak - 70 µEq/dak= 13.930 µEq/dak'dır.

Farklı Çözünmüş Maddelerin Klirensleri ile İnülin Klirensinin Karşılaştırılması. GFR ölçümünü gösteren inülin klirensi ile bir başka maddenin klirensinin karşılaştırılması yoluyla aşağıdaki genellemeler yapılabilir: (1) Eğer bir maddenin klirens hızı inülininkine eşitse, o madde sadece filtre edilmektedir; geriemilime ve sekresyona uğramamaktadır; (2) eğer bir maddenin klirensi inülin klirensinden daha az ise, o madde nefron tübüllerinden geriemilmekte demektir ve (3) eğer bir maddenin klirens hızı inülininkinden fazla ise o madde nefron tübüllerinden sekresyona uğruyor demektir. Böbrekler tarafından atılan bazı maddelerin yaklaşık klirens hızlarının listesi aşağıda verilmiştir.

Madde	Klirens Hızı (ml/dak)
Glikoz	0
Sodyum	0,9
Klorür	1,3
Potasyum	12,0
Fosfat	25,0
İnülin	125,0
Kreatinin	140,0

Kaynaklar

Al-Awqati Q, Gao XB: Differentiation of intercalated cells in the kidney. Physiology (Bethesda) 26:266, 2011.

Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? Am J Physiol Renal Physiol 305:F229, 2013.

Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA: Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 301:F1143, 2011.

Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al: Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. Physiology (Bethesda) 26:115, 2011.

Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Christensen EI, Birn H, Storm T, et al: Endocytic receptors in the renal proximal tubule. Physiology (Bethesda) 27:223, 2012.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. Physiol Rev 81:345, 2001.

Ferrannini E, Solini A: SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol 8:495, 2012.

Gamba G, Wang W, Schild L: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW (eds): Seldin Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 5th ed. London: Academic Press, 2013.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hamilton KL, Devor DC: Basolateral membrane K^+ channels in renal epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol 302:F1069, 2012.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735, 2002

Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. Pflugers Arch 464:561, 2012.

Kohan DE: Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R659, 2013.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 57:1324, 2000.

Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 80:277, 2000.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80: 211, 2000.

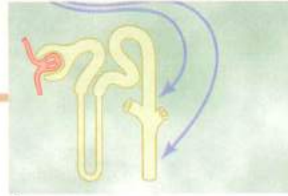
Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 283:F221, 2002.

Staruschenko A: Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. Compr Physiol 2:1541, 2012.

Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. J Am Soc Nephrol 19:2272, 2008.

Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. Semin Nephrol 33:215, 2013.

Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am J Physiol Renal Physiol 280:F10, 2001



BÖLÜM 29

İdrarın Yoğunlaştırılması ve Seyreltilmesi; Hücredışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonun Düzenlenmesi

Vücut hücrelerinin düzgün olarak işlev yapabilmeleri için, elektrolitlerin ve diğer çözünmüş maddelerin görece olarak sabit bir konsantrasyonda tutulduğu hücredışı sıvısı içinde bulunmaları gerekir. Hücredışı sıvıdaki çözünmüş maddelerin toplam *konsantrasyonu* ve dolayısıyla ozmolaritesi hücrelerin şişmesini veya büzüşmesini önlemek için oldukça hassas bir şekilde düzenlenmelidir. Ozmolarite çözünmüş madde miktarının (başlıca sodyum klorür) hücredışı sıvı hacmine bölünmesiyle belirlenir. Böylece, hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesi büyük bir oranda hücredışı su miktarı tarafından düzenlenir. Vücuttaki toplam su miktarı (1) susamayı belirleyen faktörler tarafından düzenlenen sıvı alımı ve (2) glomerül filtrasyonunu ve tübül geriemilimini etkileyen birçok faktör tarafından kontrol edilen böbreklerden su atılması mekanizmalarıyla belirlenir.

Bu bölümde, (1) fazla suyun böbreklerden seyreltilmiş idrar halinde atılmasını sağlayan mekanizmaları; (2) böbreklerin konsantre idrar oluşturarak suyun tutulmasını sağlayan mekanizmaları; (3) hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesini kontrol eden böbreğin geribildirim mekanizmaları; ve (4) hücredışı sıvı hacmi, ozmolarite ve sodyum konsantrasyonunu da kontrol etmeye yardım eden, su ve tuz alımlarını belirleyen susama ve tuz alım isteği ile ilgili mekanizmaları tartışacağız.

BÖBREKLER FAZLA SUYU SEYRELTİLMİŞ İDRAR OLUŞTURARAK ATAR

Normal böbrekler çok farklı değişikliklere yanıt olarak idrardaki su ve erimiş madde oranlarını değiştirmek için çok büyük kapasiteye sahiptir. Vücutta aşırı su bulunduğu ve vücut sıvı ozmolaritesi düştüğü zaman, böbrekler 50 mOsm/L'ye kadar düşük ozmolariteli idrar atabilirler; bu normal hücredışı sıvı ozmolaritesinin sadece altıda biri kadar bir konsantrasyondur. Bunun aksine, su yetersizliğinde ve hücredışı sıvı ozmolaritesi yüksek olduğu zaman, böbrekler 1200-1400 mOsm/L'ye kadar konsantre idrar oluşturabilirler. Böbreklerin büyük hacimde sulandırılmış idrarı veya küçük hacimde konsantre idrarı, sodyum ve potasyum gibi çözünmüş maddelerin idrarla atılma hızında büyük değişiklikler yapmaksızın atabilmeleri çok önemlidir. Böbreklerde su atılmasının çözünmüş madde atılmasından bağımsız düzenlenme yeteneği, özellikle sıvı alımının sınırlı olduğu durumlarda yaşamın sürdürülebilmesi için şarttır.

ANTİDİÜRETİK HORMON İDRAR KONSANTRASYONUNU KONTROL EDER

Böbrekten su atılmasını, erimiş madde atılma hızından bağımsız olarak değiştirerek plazma ozmolaritesini ve sodyum konsantrasyonunu düzenleyen çok güçlü bir geribildirim sistemi vardır. Bu geribildirim mekanizmasının başlıca etkili maddesi, *vazopresin* olarak da bilinen, *antidiüretik hormon (ADH)'dur.*

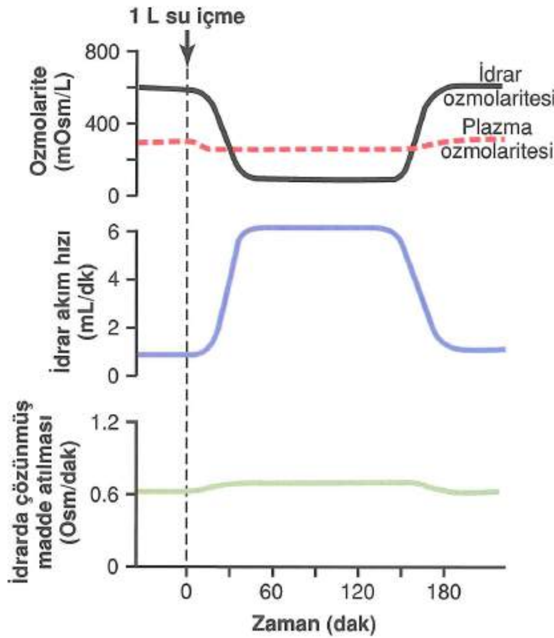
Vücut sıvılarının ozmolaritesi normalin üzerine çıktığı zaman (yani vücut sıvılarında erimiş madde miktarının çok konsantre olması), arka hipofiz bezi daha fazla ADH salgılar. Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, ADH distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini artırır. Bu da büyük miktarda suyun geriemilmesine neden olur ve çözünmüş madde atılma hızında önemli bir değişiklik olmaksızın idrar hacminin azalmasını sağlar.

Vücutta aşırı su bulunduğu ve hücredışı sıvı ozmolaritesi azaldığı zaman, arka hipofizden ADH salgılanması azalır. Böylece distal tübülün ve toplayıcı kanalların suya geçirgenliği azalır ve büyük miktarlarda seyreltilmiş idrarın atılması sağlanır. Dolayısıyla, ADH salgılanma hızı böbreklerin seyreltilmiş veya konsantre edilmiş idrar çıkarmasını büyük oranda belirler.

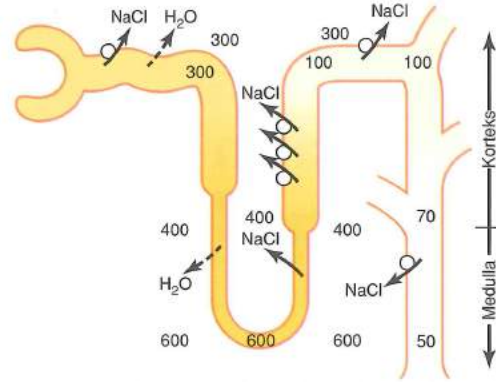
SEYRELTİLMİŞ İDRAR ATILMASININ RENAL MEKANİZMALARI

Vücutta büyük bir miktarda su fazlası bulunduğu zaman, böbrekler 20 L/gün kadar çok miktarda ve 50 mOsm/L'ye kadar düşük konsantrasyonda seyreltilmiş idrar atabilirler. Böbrek bu zor işi distal tübülün son kısımları ve toplayıcı kanalların da dahil olduğu nefronun distal parçalarından büyük miktarlarda suyun geriemilimi olmaksızın çözünmüş madde geriemilimini sürdürerek gerçekleştirir.

Şekil 29-1, insanda 1 litre su alımı sonrası ortaya çıkan yaklaşık böbrek yanıtlarını göstermektedir. Suyun



Şekil 29-1. İnsanda 1 litre su içtikten sonra gerçekleşen su diürezi. Su alınmasından sonra idrar hacminin arttığına ve idrar ozmolaritesinin azalarak büyük miktarda seyreltik idrar atılmasına neden olduğuna dikkat ediniz. Ancak, böbrekler tarafından atılan toplam çözünmüş madde miktarı nispeten sabit kalır. Böbreklerin bu yanıtları, aşırı su alındığında, plazma ozmolaritesindeki aşırı azalmayı önler.



Şekil 29-2. Antidiüretik hormon (ADH) düzeyleri çok düşük olduğunda seyreltik idrar oluşumu. Henle kıvrımının çıkan kolunda tübül sıvısının ileri derecede seyreltik hale geldiğine dikkat ediniz. ADH düzeyleri çok düşük olduğunda, distal tübüllerde ve toplayıcı tübüllerde sodyum klorürün geriemilimine ve su geriemiliminin yapılamamasına bağlı olarak tübül sıvısı daha da seyreltik hale gelir. Suyun geriemilmemesi ve çözünmüş madde geriemiliminin devam etmesi büyük hacimde seyreltik idrara neden olur (Sayısal değerlerin birimi litre başına miliozmoldür)

içilmesinden sonra 45 dakika içinde idrar hacminin normalin yaklaşık altı katı arttığına dikkat ediniz. Ancak, atılan toplam çözünmüş madde miktarı nispeten sabit kalır, çünkü oluşan idrar ileri derecede seyreltilmiştir ve idrar ozmolaritesi 600 mOsm/L'den yaklaşık 100 mOsm/L'ye azalmıştır. Böylece, aşırı miktarda su alınmasından sonra böbrekler fazladan suyu vücuttan atarlar ancak fazla miktarda çözünmüş madde atılması gerçekleşmez.

Glomerül filtratın oluşumunun başlangıcında, filtratın ozmolaritesi ile plazma ozmolaritesi yaklaşık aynıdır (300 mOsm/L). Fazla suyun atılması için, filtratın tübül boyunca ilerlerken seyreltilmesi gereklidir. **Şekil 29-2**'de gösterildiği gibi, bu durum sudan daha çok çözünmüş madde geriemilimi ile sağlanır; ancak bu olay aşağıda anlatıldığı gibi tübül sisteminin sadece belirli bölümlerinde gerçekleşir.

Tübül Sıvısı Proksimal Tübül İçinde İzozmotik Kalır. Filtrat sıvısı proksimal tübüle doğru akarken çözünmüş maddeler ve su eşit oranlarda geriemilime uğrar; böylece ozmolarite çok az değişime uğrar. Bu durum, proksimal tübül sıvısının plazmaya göre izoozmotik yani 300 mOsm/L'lik bir ozmolaritede kalması demektir. Sıvı Henle kıvrımının inen kolundan aşağı doğru geçerken, su ozmoz yoluyla geriemilir ve tübül sıvısı etrafını çevreleyen oldukça hipertonik olan böbreğin medullasının interstisyel sıvısı ile ozmotik dengeye ulaşır (başlangıçtaki glomerül filtrat ozmolaritesinin yaklaşık 2-4 katı kadar). Bundan dolayı, tübül sıvısı iç medullaya doğru akarken daha da konsantre olur.

Tübül Sıvısı Henle Kıvrımının Çıkan Kolunda Seyreltilir. Henle kıvrımının çıkan kolunda, özellikle kalın bölümünde sodyum, potasyum ve klorür tercihli olarak geriemilime uğrar. Ancak, tübül bölümünün bu parçası, büyük miktarlarda ADH varlığında bile suya geçirgen değildir. Dolayısıyla, tübül sıvısı Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübülün başlangıç kısmına doğru akarken ozmolaritesi gittikçe azalarak distal tübülün başlangıç kısmına girdiği andan itibaren 100 mOsm/L olur. *Sonuç olarak, ADH olsun veya olmasın distal tübül bölümünün başlangıç kısmından ayrılan sıvı plazma ozmolaritesinin sadece 3'de 1'i kadar bir ozmolariteye sahiptir; yani hipoozmotiktir.*

Distal ve Toplayıcı Tübüllerdeki Tübül Sıvısı ADH Yokluğunda Daha da Seyreltilir. Seyreltik sıvı distal tübülün başlangıç kısmından distal kıvrımlı tübülün son kısmına doğru geçerken kortikal toplayıcı kanal ve toplayıcı kanallarda, ilave bir sodyum klorür geriemilimi vardır. ADH yokluğunda, tübülün bu kısmı suya da geçirgen değildir ve erimiş maddelerin ilave olarak geriemilimi tübül sıvısının daha da seyreltilmesine, sıvı ozmolaritesinin 50 mOsm/L'ye kadar azalmasına neden olur. Suyun geri emilememesi ve devam eden çözünmüş madde geriemilimi büyük hacimlerde seyreltik idrar oluşumuna yol açar.

Özetlenirse, seyreltik idrar oluşumuna yol açan mekanizma suyun geriemilmemesi ile birlikte tübül sisteminin distal bölümlerinden çözünmüş madde geriemiliminin sürmesidir. Sağlıklı böbreklerde, Henle kıvrımının çıkan kolundan ve distal tübülün başlangıç kısmından ayrılan sıvı, ADH düzeyine bakılmaksızın her zaman seyreltiktir. ADH yokluğunda, distal tübülün sonu ve toplayıcı kanallarda idrar daha ileri düzeyde seyreltilir ve büyük hacimde seyreltilmiş idrar atılması gerçekleşir.

BÖBREKLER KONSANTRE İDRAR ATILMASI YOLUYLA SUYUN TUTULMASINI SAĞLARLAR

Böbreklerin plazmadan daha konsantre bir idrar oluşturma yeteneği, aralarında insanların da bulunduğu karada yaşayan memelilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için şarttır. Su, akciğerlerde soluk verme havasında buharlaşma ile, gastrointestinal kanalda feçes ile, deride buharlaşma ve terleme ile ve böbreklerde idrarın çıkarılmasıyla sürekli olarak vücuttan kaybedilir. Bu kaybı karşılamak için su alınması gereklidir; ancak böbreklerin idrarı konsantre ederek idrar hacmini azaltma yeteneği özellikle su alımının kısıtlı olduğu durumlarda, homeostazın korunması açısından gerekli sıvı alımını en aza indiren önemli bir işlevdir.

Vücutta su yetersizliği olduğu zaman, böbrekler su geriemilimini artırıp idrar hacmini azaltırken, çözünmüş madde atılmasını sürdürerek konsantre bir idrar oluştururlar. İnsan böbreği maksimum olarak plazma ozmolaritesinin 4-5 katı olan 1200-1400 mOsm/L'ye kadar idrarı konsantre edebilir.

Bazı çöl hayvanları, örneğin Avustralya zıplayan faresi, idrarını 10.000 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilir. Bu yetenek hayvanın su içmeksizin çölde yaşamasına imkan sağlar; hayvanın ihtiyaç duyduğu su, alınan besinlerden ve besinlerin metabolizması sırasında vücutta üretilen sudan elde edilebilir. Su içeren çevrelere adapte olan hayvanların, genellikle, idrarı konsantre etme yeteneği çok azdır. Örneğin, kunduzlar idrarı sadece 500 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilirler.

Zorunlu İdrar Hacmi

Böbreklerin idrarı en üst düzeyde konsantre edebilme yeteneği, vücuda alınan iyonların ve metabolizma artığı ürünlerin vücuttan atılması için gereken idrar hacminin ne kadar olacağını belirler. 70 kg ağırlığında normal bir insan her gün 600 mOsm kadar çözünmüş maddeyi dışarı atmak zorundadır. Eğer idrar konsantrasyon yeteneği en fazla 1200 mOsm/L ise, *zorunlu idrar hacmi* olarak adlandırılan, *atılması gereken en az* idrar hacmi, aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$\frac{600\,\text{mOsm/gün}}{1200\,\text{mOsm/L}} = 0,5\ \text{L/gün}$$

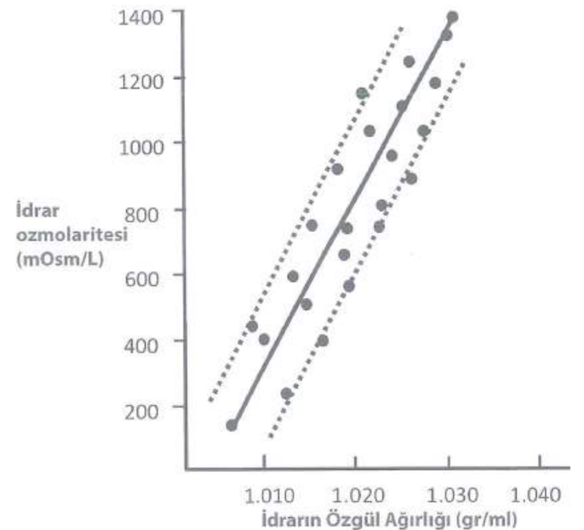
İdrarla kaybedilen bu en düşük sıvı hacmi, içilecek su bulunmadığı durumlarda deriden, solunum yolundan ve gastrointestinal kanaldan olan su kayıpları ile birlikte vücutta oluşan dehidratasyona katkıda bulunur.

İnsan böbreğinin idrarı en çok 1200 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilme yeteneğiyle sınırlı olması, bir kişi deniz suyu içtiğinde karşılaştığı ciddi derecedeki dehidratasyonun nedenidir. Çünkü, okyanus suyu ozmolaritesi 1000-1200 mOsm/L arasında olup, ortalama yüzde 3-3,5 düzeyinde sodyum klorür içerir. Konsantrasyonu 1200 mOsm/L olan bir deniz suyundan 1 litre içmek vücuda toplam olarak 1200 miliosmol sodyum klorür sağlayacaktır. Eğer idrarı konsantre edebilme yeteneği en çok 1200 mOsm/L ise, 1200 mOsm'lik bir idrarı dışarı atmak için gereken idrar hacmi 1200 mOsm'ün 1200 mOsm/L'ye bölümü kadar yani, 1 litre olurdu. Öyleyse deniz suyu içilmesi neden dehidratasyona yol açar? Cevap şöyledir: Böbrekler sodyum klorürün dışında diğer çözünmüş maddeleri de özellikle üreyi atmak zorundadır. İdrar en üst düzeyde konsantre edilirken ürenin idrar ozmolaritesine katkısı yaklaşık 600 mOsm/L'dir. Bundan dolayı, böbrekler tarafından atılabilen sodyum klorür konsantrasyonu en çok yaklaşık 600 mOsm/L'dir. Böylece, içilen her 1 litre deniz suyu için, 600 mOsm/L diğer çözünmüş maddelere (örneğin, üre) ilaveten 1200 miliosmol sodyum klorürün vücuttan atılabilmesi için idrar hacminin en az 1,5 litre olması gerekirdi. Bu da içilen her 1 litre deniz suyu için, ilave 0,5 litre net sıvı kaybına neden olacaktır. Bu olay deniz suyu içen gemi kazası kurbanlarının içine düştüğü hızlı dehidratasyonu açıklamaktadır. Ancak, deniz kazazedeleriyle birlikte bulunan Avustralya zıplayan çöl faresi istediği kadar deniz suyu içebilecektir.

İDRARIN ÖZGÜL AĞIRLIĞI

İdrarın *özgül ağırlığı*, klinikte sıklıkla kabaca idrardaki çözünmüş madde konsantrasyonunu tanımlamak için kullanılır. İdrar konsantre oldukça idrarın özgül ağırlığı da artar. Çoğu durumda, idrarın özgül ağırlığındaki artış idrarın ozmolaritesindeki artışla doğrusal ilişki içindedir (**Şekil 29-3**). Ancak, idrarın özgül ağırlığı belirli bir idrar hacmine karşılık gelen çözünmüş madde ağırlığının bir ölçüsüdür ve bundan dolayı çözünmüş madde moleküllerinin büyüklüğü ve sayısından etkilenir. Buna karşılık, ozmolarite belirli bir hacimdeki çözünmüş madde moleküllerinin sadece sayısını ifade eder.

İdrarın özgül ağırlığı genel olarak gram/mL olarak ifade edilir ve insanlarda 1,002 ile 1,028 gr/mL arasındadır ve idrarın ozmolaritesindeki her 35-40 mOsmol/L'lik artışa karşılık 0,001'lik artış gösterir. İdrarda önemli miktarda glukoz, tanı amaçlı radyokontrast madde veya bazı



Şekil 29-3. İdrarın özgül ağırlığı ve ozmolaritesi arasındaki ilişki.

antibiyotikler gibi büyük moleküller bulunduğunda, özgül ağırlık ve ozmolarite arasındaki ilişki değişir. Bu durumlarda, idrarın ozmolalitesi normal olduğu halde idrarın özgül ağırlığı ölçümleri hatalı bir şekilde çok konsantre bir idrarmış gibi ölçülebilir.

Piyasada idrarın özgül ağırlığını yaklaşık olarak ölçen çubuklar bulunmaktadır; ancak çoğu laboratuvar özgül ağırlığı refraktometre ile ölçmektedir.

KONSANTRE İDRAR ATILMASI İÇİN GEREKLİ FAKTÖRLER-YÜKSEK ADH DÜZEYLERİ VE HİPEROZMOTİK BÖBREK MEDULLASI

Konsantre bir idrar oluşturmak için gerekli faktörler şunlardır: (1) distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliklerini artıran ve bu sayede bu tübül bölümlerine su geriemilimini tercihli olarak sağlayan *yüksek ADH düzeyi* ve (2) yüksek ADH düzeyi varlığında su geriemiliminin olması için gereken ozmotik farkı sağlayan *böbrek medullasının yüksek intersitisyel sıvı ozmolaritesi.*

Normal olarak toplayıcı kanalların etrafını çevreleyen böbrek medullasının interstisyumu hiperozmotiktir. Böylece, ADH düzeyleri yüksek olduğunda su, tübül zarından böbrek interstisyumu içine ozmoz yoluyla hareket eder; buradan da vaza rekta ile tekrar kana alınıp uzaklaştırılır. Böylece, idrarı konsantre edebilme gücü ADH düzeyi ve böbreğin medullasının hiperozmolarite derecesiyle sınırlıdır. ADH salgılanmasını kontrol eden faktörleri daha sonra tartışacağız, fakat şimdi böbrek medullasının interstisyel sıvısını hiperozmotik yapan süreçleri inceleyelim. Bu işlem *zıt akım çoğaltıcı mekanizmasını* içerir.

Zıt akım çoğaltıcı mekanizması, Henle kıvrımının özel anatomik düzenlenmesine ve böbrek medullasının özelleşmiş peritübül kapillerleri olan vaza rekta sistemine dayalı bir mekanizmadır. İnsanlarda, nefronların yaklaşık yüzde 25'ini Henle kıvrımları ve vaza rektaları kortekse dönmeden önce medullanın derinlerine kadar inen *jukstamedüller nefronlar* oluşturur. Henle kıvrımlarının bazıları medulladan renal pelvise doğru uzanan renal papilla uçlarına kadar inerler. Henle'nin uzun kıvrımlarına paralel olarak vaza rekta da böbreğin korteksine dönmeden önce medullanın içlerine kadar uzanır. Son olarak, atılmadan önce hiperozmotik böbrek medullasına doğru idrarı taşıyan toplayıcı kanallar da zıt akım mekanizması içinde kritik bir rol oynarlar.

ZIT AKIM ÇOĞALTICI MEKANİZMASI HİPEROZMOTİK BİR RENAL MEDULLA İNTERSTİSYUMU OLUŞUMUNU SAĞLAR

Vücudun hemen hemen tüm kısımlarında interstisyel sıvının ozmolaritesi plazma ozmolaritesine benzer olarak 300 mOsm/L kadardır (Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, moleküller arası çekim ve itme gücü gözönüne alınarak *düzeltilmiş ozmolar aktivite* 282 mOsm/L civarındadır). Böbreğin medullasındaki interstisyel sıvının ozmolaritesi çok daha yüksektir ve gittikçe artarak medullanın pelvik ucunda 1200-1400 mOsm/L'ye kadar ulaşır. Bu durum böbreğin medullasının interstisyumunda çözünmüş maddelerin sudan çok daha fazla biriktiğini ifade eder. Medullada yüksek çözünmüş madde konsantrasyonuna bir kez ulaşıldıktan sonra, bu durum medullada su ve çözünmüş maddelerin içeri ve dışarı akışları dengelenerek korunur.

Böbreğin medullası içinde yüksek çözünmüş madde konsantrasyonunun oluşturulmasına katkıda bulunan başlıca faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1. Sodyumun aktif taşınması, potasyum, klorür ve diğer iyonların birlikte-taşınma mekanizması ile Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmından dışarıya medullanın intersitisyumuna taşınması
2. İyonların aktif taşınma ile toplayıcı kanallardan medullanın interstisyumuna taşınması
3. Ürenin kolaylaştırılmış difüzyon ile iç medullanın toplayıcı kanallarından medullanın interstisyumuna taşınması
4. Medullanın tübüllerinden medullanın interstisyumuna geriemilen çözünmüş maddelere oranla çok daha az miktarda su difüzyonu olması.

BÖBREĞİN MEDULLASINDA ÇÖZÜNMÜŞ MADDELERİN TUTULMASINI SAĞLAYAN HENLE KIVRIMININ ÖZEL KARAKTERİSTİKLERİ

Henle kıvrımının taşınma özellikleri, proksimal tübüller, distal tübüller, korteksteki toplayıcı tübüller ve iç medulladaki toplayıcı kanalların özellikleriyle birlikte **Tablo 29-1**'de özetlenmiştir.

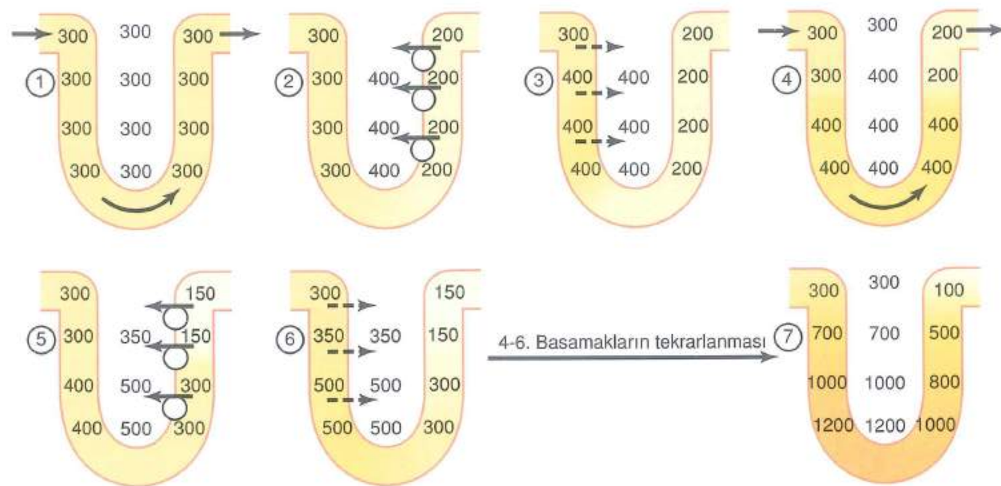
Yüksek medulla ozmolaritesinin başlıca nedeni Henle kıvrımının çıkan kalın kolundan sodyumun aktif olarak; potasyum, klorür ve diğer iyonların da birlikte-taşınma yoluyla interstisyum içine taşınmasıdır. Bu pompa interstisyel sıvı ve tübül lümeni arasında 200 miliozmol kadar bir konsantrasyon farkı oluşturabilir. Çünkü çıkan kalın kol, suya hemen hemen hiç geçirgen olmadığı için çözünmüş maddelerin interstisyum içine pompalanmasına ozmotik su akışı eşlik etmez. Böylece, çıkan kalın koldan dışarı sodyum ve diğer iyonların aktif taşınması, sudan çok daha fazla çözünmüş maddelerin böbrek medulla interstisyumuna ilave olmasına neden olur. Henle kıvrımının suya geçirgen olmayan çıkan ince kolunda böbrek medullasının interstisyumunda çözünmüş madde konsantrasyonunu daha da yükselten bir miktar pasif sodyum klorür geriemilimi vardır.

Çıkan kolun aksine, Henle kıvrımının inen kolu suya çok geçirgendir ve tübül sıvısının ozmolaritesi böbrek medullasının ozmolaritesiyle hızlı bir şekilde eşitlenir. Dolayısıyla, Henle kıvrımının inen kolundan interstisyum içine su difüzyonla dışarı itilir ve tübül sıvısının ozmolaritesi Henle kıvrımının ucuna doğru aktıkça kademeli olarak yükselir.

Tablo 29-1 Tübül Özelliklerinin Özeti-İdrar Konsantrasyonu

		Geçirgenlik		
	Aktif NaCl Taşınması	**H_2O**	**NaCl**	**Üre**
Proksimal tübül	++	++	+	+
İnen ince kol	0	++	+	+
Çıkan ince kol	0	0	+	+
Çıkan kalın kol	++	0	0	0
Distal tübül	+	+ADH	0	0
Korteksin toplayıcı tübülü	+	+ADH	0	0
İç medullanın toplayıcı kanalı	+	+ADH	0	+ADH

ADH, antidiüretik hormon; NaCl, sodyum klorür; 0, minimal düzeyde aktif taşınma veya geçirgenlik; + orta derecede aktif taşınma veya geçirgenlik; ++ yüksek düzeyde aktif taşınma veya geçirgenlik; + ADH, su veya üre geçirgenliği ADH ile artar.



Şekil 29-4. Böbrek medullasının hiperozmotik hale getirilmesinde Henle kıvrımındaki zıt-akım çoğaltıcı sistem (Sayısal değerlerin birimi litrede mOsm'dür)

Böbrek Medullası İnterstisyumunun Hiperozmotik Olmasına Yol Açan Basamaklar. Henle kıvrımının bu özelliklerini akılda tutarak, şimdi böbrek medullasının nasıl hiperozmotik olduğunu tartışalım. İlk olarak, Henle kıvrımını dolduran sıvının proksimal tübülden ayrılan 300 mOsm/L konsantrasyonlu sıvının aynısı olduğunu kabul edelim (**Şekil 29-4**, basamak 1). Daha sonra, Henle kıvrımının *çıkan kalın kolundaki* aktif iyon pompası tübül içindeki sıvının konsantrasyonunu azaltır ve interstisyel sıvı konsantrasyonunu yükseltir; bu pompa tübül sıvısı ve interstisyel sıvı arasında 200 mOsm/L'lik konsantrasyon farkı oluşturur (basamak 2). Farkın sınırı 200 mOsm/L kadardır; çünkü 200 mOsm/L'lik konsantrasyon farkına ulaşıldığı zaman, iyonların paraselüler yolla tübül içine geri difüzyonu iyonların lümen dışına taşınmasını dengeler.

Üçüncü basamakta, *Henle kıvrımının inen kolunda,* tübül sıvısı ve interstisyel sıvı hızla ozmotik eşitliğe ulaşırlar; çünkü su inen koldan dışarıya ozmoz ile çıkar. İyonların, Henle kıvrımının çıkan kalın kolundan dışarı taşınmasının devam etmesi nedeniyle ozmolarite 400 mOsm/L'de korunur. Böylece, çıkan kalın koldan sodyumun aktif taşınma ile dışarı taşınması sadece 200 mOsm/L'lik bir konsantrasyon farkı oluşturabilir. Bu fark zıt akım çoğaltıcı sistem ile başarılabilen değerden çok daha azdır.

Dördüncü basamak, sıvının proksimal tübülden Henle kıvrımının içine akmasıdır. Bu daha önce inen kolda oluşturulan hiperozmotik sıvının çıkan kolun içine alınmasına neden olur. Bu sıvı çıkan kolun içine girer girmez, ilave iyonlar geride suyu bırakarak interstisyel sıvı ozmolaritesi 500 mOsm/L'ye yükselinceye ve 200 mOsm/L'lik bir fark oluşuncaya kadar interstisyuma pompalanır (basamak 5). Daha sonra bir kez daha, inen koldaki sıvı hiperozmotik medullanın interstisyel sıvısıyla eşitliğe ulaşır (basamak 6) ve hiperozmotik tübül sıvısı Henle kıvrımının inen kolundan çıkan kol içine akarken çözünmüş maddeler sürekli olarak tübül dışına pompalanmaya ve medullanın interstisyumu içinde biriktirilmeye devam eder.

Bu basamaklar defalarca tekrarlandığında, net etki, sudan çok daha fazla çözünmüş maddenin artarak medullaya geçişidir. Yeterli zaman dilimi içinde, *bu işlem giderek çözünmüş maddeleri medullada tutar ve Henle kıvrımının çıkan kalın kolundan dışarı iyonların aktif pompalanması ile oluşturulan konsantrasyon farkını çoğaltarak sonuçta interstisyel sıvı ozmolaritesini, basamak 7'de gösterildiği gibi 1200-1400 mOsm/L'ye yükseltir.*

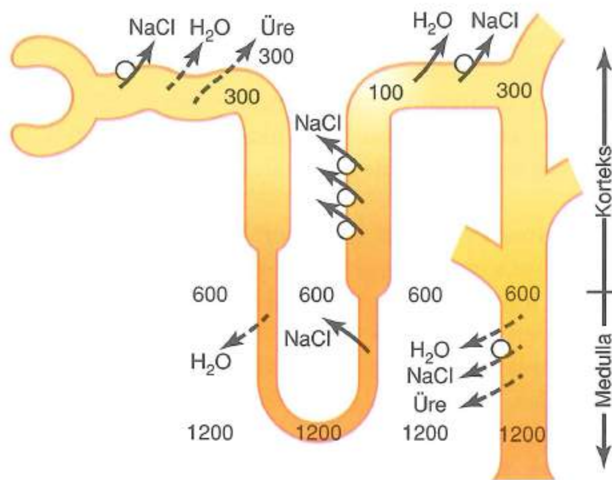
Böylece, Henle kıvrımının çıkan kalın kolu tarafından sodyum klorürün tekrar tekrar geriemilimi ve Henle kıvrımı içine proksimal tübülden yeni sodyum klorürün sürekli içeriye akışı *zıt- akım çoğaltıcı* olarak adlandırılır. Henle kıvrımının çıkan kolundan sodyum klorür geriemilimi sürekli yeni gelen sodyum klorür ilavesiyle sürdürülür; böylece medullanın interstisyumunda sodyum klorür konsantrasyonu "çoğaltılır"

KONSANTRE İDRAR ATILMASINDA DİSTAL TÜBÜLÜN VE TOPLAYICI KANALLARIN ROLÜ

Tübül sıvısı Henle kıvrımından ayrılıp böbreğin korteksindeki distal kıvrımlı tübül içine aktığı sırada ozmolaritesi yalnızca 100 mOsm/L kadar olup seyreltiktir (**Şekil 29-5**). Distal tübülün başlangıç kısmı, tübül sıvısını daha fazla seyreltir; çünkü bu bölümde de Henle kıvrımının çıkan kolunda olduğu gibi, sodyum klorür tübül dışına aktif olarak taşınır, fakat göreceli olarak suya geçirgen değildir.

Sıvı korteksteki toplayıcı tübül içine akarken geriemilen su miktarı ADH'nın plazma konsantrasyonuna bağlıdır. ADH yokluğunda, bu bölüm suya hemen hemen hiç geçirgen değildir ve su geriemilemez, fakat çözünmüş maddelerin geriemilimi devam eder ve idrar daha fazla seyreltilir. ADH konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, korteksteki toplayıcı tübül suya oldukça geçirgendir. Böylece, büyük miktarlarda su tübülden kortekste interstisyumun içine geriemilir ve buradan da hızla peritübül kapillerler tarafından uzaklaştırılır. *Bu durum büyük miktarlarda suyun böbrek medullası yerine kortekste geriemilmesini sağlayarak, yüksek medulla interstisyel sıvı ozmolaritesinin korunmasına yardım eder.*

Tübül sıvısı medulladaki toplayıcı kanallar boyunca akarken, tübül sıvısından interstisyumun içine su geriemilimi olur; ancak toplam su miktarı korteksin interstisyumuna geçen su ile karşılaştırıldığında daha azdır. Geriemilen su, vaza rekta tarafından hızla venöz kana taşınarak uzaklaştırılır. ADH yüksek seviyelerde olduğu zaman, toplayıcı kanallar suya geçirgenlik kazanırlar. Böylece, toplayıcı kanalların sonundaki sıvı böbrek medullasının interstisyel sıvısıyla aynı ozmolariteye -1200 mOsm/L kadar- (bkz. **Şekil 29-4**) çıkar. Dolayısıyla, mümkün olduğu kadar çok su geriemilimi sayesinde böbrekler oldukça konsantre idrar oluştururlar. Bu sayede, su hücredışı sıvıya geri kazandırılır ve vücut su eksikliğini kompanse ederken idrarla çözünmüş maddelerin atılması da normal miktarlarında tutulur.



Şekil 29-5. Antidiüretik hormon (ADH) düzeyleri yüksek olduğu zaman konsantre idrar oluşumu. Henle kıvrımını terkeden sıvının seyreltik olduğuna fakat distal tübüllerden ve toplayıcı tübüllerden suyun emilirken konsantre edildiğine dikkat ediniz. Yüksek ADH düzeylerinde, idrarın ozmolaritesi, böbrek medullasının ozmolaritesi papilladaki interstisyel sıvısının 1200 mOsm/L kadar olan ozmolaritesi ile aynıdır (Sayısal değerler litrede mOsm'dür).

ÜRE BÖBREĞİN MEDULLASINDAKİ İNTERSTİSYUMUN HİPEROZMOTİK OLMASINA VE KONSANTRE İDRAR OLUŞUMUNA KATKIDA BULUNUR

Buraya kadar, sadece sodyum klorürün hiperozmotik böbrek medullasının interstisyumuna katkısını düşündük. Ancak, böbrek çok konsantre bir idrar oluşturduğu zaman üre medulla interstisyum ozmolaritesine yüzde 40-50 oranında (500-600 mOsm/L) katkıda bulunur. Sodyum klorürden farklı olarak, üre tübülden pasif olarak geriemilir. Su eksikliğinde ve ADH'nın kan konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, büyük miktarlarda üre iç medullanın toplayıcı kanallarından interstisyum içine pasif olarak geriemilir.

Ürenin böbrek medullasına geriemilim mekanizması aşağıdaki gibidir: Su Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübül içine ve korteksin toplayıcı tübüllerine geçerken çok az üre geriemilir; çünkü bu bölümler üreye geçirgen değildir (bkz. **Tablo 29-1**). Yüksek ADH konsantrasyonlarında, su korteksin toplayıcı tübülünden hızla geriemilime uğrar ve üre konsantrasyonu tübül içinde hızla artar; çünkü tübülün bu bölümü üreye çok geçirgen değildir.

Tübül sıvısı iç medullanın toplayıcı kanalları içine akarken su geriemilimi devam eder, bu durum sıvıda daha da yüksek konsantrasyonda üre birikimine sebep olur. İç medullanın toplayıcı kanalındaki tübül sıvısında bulunan ürenin bu yüksek konsantrasyonu büyük miktarlarda ürenin tübül dışına, böbreğin interstisyumuna doğru difüzyonuna neden olur. Bu difüzyon özgül *üre taşıyıcıları, UT-A1* ve *UT-A3* tarafından oldukça kolaylaştırılır. Bu üre taşıyıcıları, ADH tarafından aktive edilir ve ADH

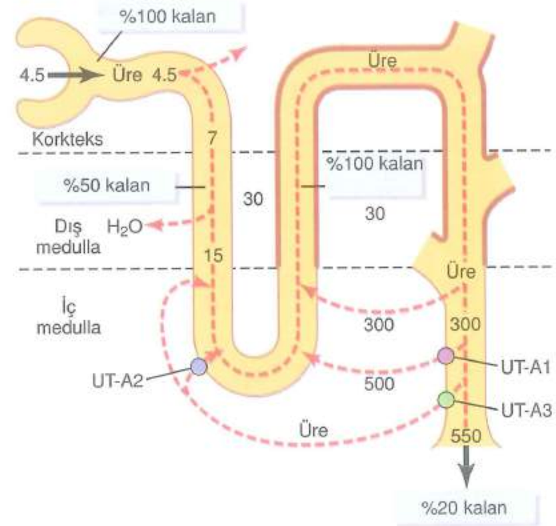
seviyeleri yükseldikçe iç medullanın toplayıcı kanalları dışına üre taşınmasını daha da artırırlar. Üre ve suyun aynı anda iç medullanın toplayıcı kanallarının dışına hareketi ürenin geriemilimine karşın, tübül sıvısında ve sonuçta idrarda yüksek bir üre konsantrasyonunun bulunmasını sağlar.

Ürenin, idrarın yoğunlaştırılmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu, ürenin nitrojenli atık ürün olarak bol miktarda oluştuğu fazla proteinli diyetle beslenen kişilerde, protein alımı ve üre üretimi daha düşük olan kişilere göre idrarın çok daha iyi konsantre edilebildiğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Malnütrisyon medullanın interstisyumunda düşük bir üre konsantrasyonuna yol açar ve bu durum idrarı konsantre edebilme yeteneğinde önemli düzeyde bozulmaya yol açar.

Ürenin Toplayıcı Kanaldan Henle Kıvrımına Yeniden Dolaşımı Böbrek Medullasının Hiperozmotik Olmasına Katkıda Bulunur. Sağlıklı bir kişi genel olarak filtre edilen üre yükünün yüzde 20 ile 50 kadarını idrarla dışarı atar. Genelde, üre atılma hızını belirleyen başlıca faktörler: (1) Plazmadaki üre konsantrasyonu, (2) glomerül filtrasyon hızı (GFR) ve (3) tübülde ürenin geriemilimi. GFR'de büyük azalma görülen böbrek hastalarında, plazma üre konsantrasyonu önemli düzeyde artar. Böylece, GFR'deki düşmeye rağmen, filtre edilen üre yükü ve idrarla üre atılma hızı normal seviyesine (üre üretim hızına eşittir) döner.

Proksimal tübülde filtre edilen ürenin yüzde 40-50'si geriemilir ancak tübül sıvısının üre konsantrasyonu yine de artar; çünkü üre su kadar kolay geçemez. Tübül sıvısı Henle kıvrımının ince bölümleri içine akarken üre konsantrasyonu artmaya devam eder. Bu hem Henle kıvrımının inen kolundan su geriemilimi nedeniyle ve hem de medullanın interstisyumundan Henle kıvrımının ince kolu içine bir miktar üre *sekresyonu* sonucu ortaya çıkar (**Şekil 29-6**). Henle kıvrımının ince kolu içine ürenin pasif sekresyonu üre taşıyıcısı *UT-A2* tarafından kolaylaştırılır.

Henle kıvrımının kalın kolu, distal tübül ve korteksteki toplayıcı tübül üreye geçirgen değildir ve bu tübül bölümlerinde çok az üre geriemilimi gerçekleşir. Böbrek konsantre bir idrar oluşturduğu ve yüksek düzeylerde ADH bulunduğu zaman, korteksteki toplayıcı tübül ve distal tübülden su geriemilimi ürenin tübül sıvısındaki konsantrasyonunu daha da yükseltir. Bu üre iç medulla toplayıcı kanallarına akarken, tübül sıvısında üre konsantrasyonunun yüksek olması ve üre taşıyıcıları UT-A1 ve UT-A3 sayesinde ürenin medullanın interstisyumu içine difüze olması sağlanır. Medullanın interstisyumu içine geçen ürenin bir kısmı, sonunda Henle kıvrımının ince koluna difüze olur ve daha sonra Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübüle, korteksteki toplayıcı tübüle ve oradan tekrar aşağı medullanın toplayıcı kanalı içine geri döner. Bu yolla, üre idrarla dışarı atılmadan önce tübül sisteminin bu son parçalarında birkaç kez dolaştırılır. Üre döngüsünün her seferinde, üre daha yüksek bir konsantrasyona ulaştırılır.



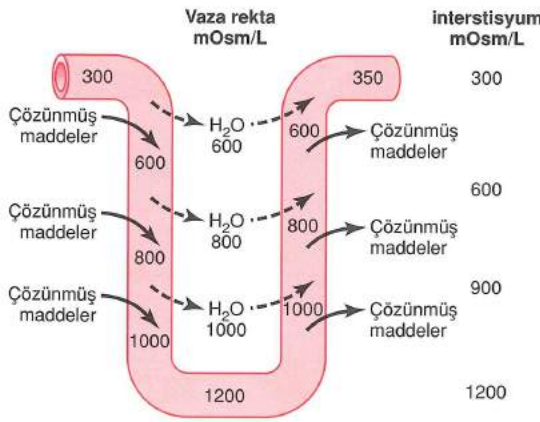
Şekil 29-6. Medullanın toplayıcı kanalından interstisyel sıvıya emilen ürenin tekrar dolaşımı. Bu üre daha sonra Henle kıvrımına, oradan distal tübüle ve sonunda tekrar toplayıcı kanala geçer. Ürenin tekrar dolaşımı böbreğin medullasında ürenin tutulmasına yardım eder ve hiperozmolaritesine katkıda bulunur. Henle kıvrımı çıkan kalın kolundan medullanın toplayıcı kanallarına giden kalın koyu çizgiler, bu bölümlerin üreye çok geçirgen olmadıklarını işaret etmektedir. Üre taşıyıcıları UT-A1 ve UT-A3 medullanın toplayıcı kanallarından ürenin dışarı difüzyonunu kolaylaştırırken, UT-A2 ürenin Henle kıvrımının inen ince kolu içine difizyonunu kolaylaştırır (Sayısal değerler büyük miktarlarda ADH bulunduğu zaman, antidiürez sırasında mOsm/L cinsinden üre değerleridir. Filtrasyon sonrası tübüllerde kalan üre yüzdeleri kutularda gösterilmiştir).

Ürenin tekrar dolaşımı böbrek medullasının hiperozmotik olması için ek bir mekanizma sağlar. Çünkü üre böbrekler tarafından atılması gereken en bol bulunan atık ürünlerdendir ve ürenin idrarla atılmadan önce idrarın konsantrasyonuna katılma mekanizması suyun kısıtlı olduğu durumlarda vücut sıvısının korunması açısından büyük önem taşır.

Vücutta aşırı miktarda su bulunduğu zaman, idrar akım hızı genellikle artar ve bu da iç medullanın toplayıcı kanallarındaki üre konsantrasyonunu azaltarak medulla interstisyumuna daha az üre difüzyonuna neden olur. Vücutta aşırı su bulunduğunda ADH seviyeleri de azalır ve bu durumda iç medullanın toplayıcı kanallarının hem suya hem de üreye olan geçirgenliği azalır ve böylece idrarla daha çok üre atılır.

VAZA REKTADAKİ ZIT-AKIM DEĞİŞİMİ BÖBREK MEDULLASININ HİPEROZMOLARİTESİNİ KORUR

Böbreğin medullasına kan akımı, böbreğin bu parçasındaki hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için, sağlanmak zorundadır. Medullaya ait özel bir kan akım



Şekil 29-7. Vaza rektada zıt-akım değişim sistemi. Vaza rektanın inen kolunda akan plazma giderek hiperozmotik hale gelir. Bunun nedeni suyun kandan dışarı difüzyonu ve çözünmüş maddelerin böbreğin interstisyel sıvısından kana difüzyonudur. Vaza rektanın çıkan kolunda, çözünmüş maddeler tekrar interstisyel sıvı içine ve su da vaza rekta içine difüzyona uğrar. Vaza rekta kapillerleri U şeklinde olmasaydı, böbrek medullasından büyük miktarda çözünmüş madde kaybı gerçekleşirdi (Sayısal değerler litrede mOsm'dir).

sistemi olmasaydı, zıt-akım çoğaltıcı sistemi tarafından böbreğin medullası içine pompalanan çözünmüş katı maddeler hızla ortamdan uzaklaştırılır ve medullanın hiperozmolaritesi bozulurdu.

Böbreğin medullasında kan akımının yüksek çözünmüş madde konsantrasyonlarının korunmasına katkıda bulunan iki önemli özelliği vardır:

1. Medullada kan akımı düşüktür, toplam böbrek kan akımının yüzde 5'inden azını oluşturur. Bu yavaş kan akımı dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterlidir, fakat medullanın interstisyumundan çözünmüş madde kaybını en aza indirmeye de yardım eder.
2. Vaza rekta, zıt-akım değişim sistemi olarak çalışır, medullanın interstisyumundan çözünmüş maddelerin uzaklaştırılmasını en aza indirir.

Zıt-akım değişim mekanizması aşağıdaki gibi çalışır (**Şekil 29-7**): Kan, böbreğin medullası ile korteksi arasındaki sınırdan, vaza rekta yoluyla medullaya girer ve çıkar. Vaza rekta, diğer kapillerler gibi, plazma proteinleri hariç, kandaki çözünmüş maddelere çok geçirgendir. Kan medullanın içinden papillaya doğru inerken kısmen interstisyumdan çözünmüş madde girişi yoluyla ve kısmen de interstisyum içine su kaybı yoluyla gittikçe artan derecede konsantre edilir. Kan vaza rektanın uçlarına ulaştığı zaman, tıpkı medullanın interstisyumunda olduğu gibi yaklaşık 1200 mOsm/L'lik bir konsantrasyona sahiptir. Kan kortekse doğru geri çıkarken, gerek çözünmüş maddelerin medullanın interstisyumu içine geri difüzyonu ve gerekse suyun vaza rekta içine hareketi ile gittikçe seyreltilmiş olur.

Vaza rekta boyunca büyük miktarlarda sıvı ve çözünmüş madde değişimi olmasına rağmen, zıt-akım değiştiricisi olarak hareket eden vaza rekta kapillerlerinin U şekli nedeniyle, böbreğin medullasının her seviyesinde interstisyel sıvı konsantrasyonu çok az seyreltilir. *Böylece, vaza rekta medullanın hiperozmolaritesini yaratmaz; ancak medullanın hiperozmolaritesinin bozulmasını önler.*

Vaza rekta damarlarının U şeklindeki yapısı interstisyumdan çözünmüş madde kaybını en aza indirir; ancak bu kapillerlerde geriemilime yardım eden kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların bilinen etkisiyle kan içine sıvı ve çözünmüş maddelerin toplu halde akışını önlemez. Böylece, normal koşullar altında, vaza rekta sadece medullanın tübüllerinden geriemildiği kadar suyu ve çözünmüş maddeyi taşıyarak uzaklaştırır ve zıt-akım mekanizması tarafından oluşturulan yüksek çözünmüş madde konsantrasyonu korunur.

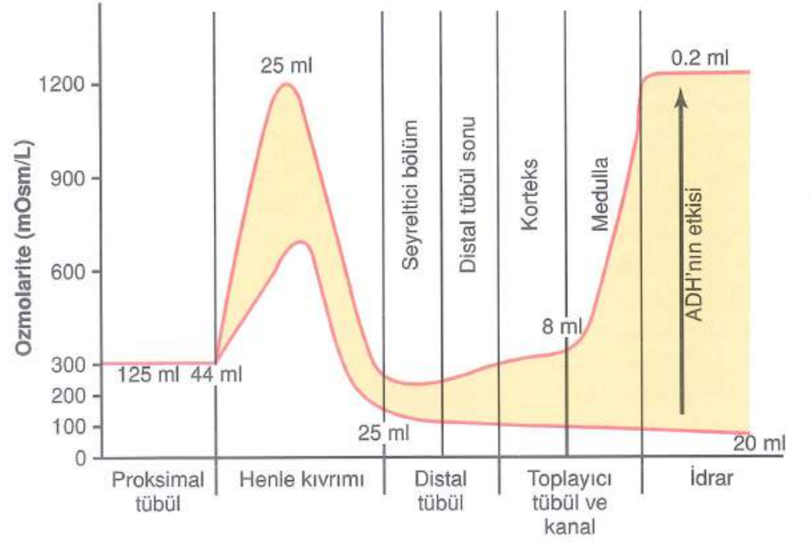
Medullada Kan Akımı Artışı İdrarı Konsantre Etme Yeteneğini Azaltır. Bazı vazodilatörler böbrek medullasının kan akımını oldukça artırabilirler. Bu sayede medulladan çözünmüş maddelerin bir kısmını "yıkayarak" uzaklaştırırlar ve maksimum idrar konsantrasyon kapasitesini düşürürler. Kan basıncındaki büyük artışlar böbreğin medullasındaki kan akımını böbreğin diğer bölgelerinden çok daha fazla oranlarda artırırlar ve hiperozmotik interstisyumun bozulmasına yol açarak idrarın konsantre edilme derecesini düşürürler. Yukarıda tartışıldığı gibi, böbreğin maksimum idrar konsantre edebilme yeteneği sadece ADH düzeyi tarafından değil medulladaki interstisyel sıvı ozmolaritesi tarafından da belirlenir. ADH'nin en üst düzeylerinde bile, eğer medullanın kan akımı medulladaki hiperozmolariteyi azaltacak derece artmışsa, idrarı konsantre etme kapasitesi düşer.

İDRARI KONSANTRE ETME MEKANİZMASININ VE TÜBÜLLERİN FARKLI BÖLÜMLERİNDE OZMOLARİTE DEĞİŞİKLİKLERİNİN ÖZETİ

Nefronun farklı bölümlerinden geçerken tübül sıvısı hacmindeki ve ozmolaritesindeki değişiklikler **Şekil 29-8**'de gösterilmiştir.

Proksimal Tübül. Filtre edilen elektrolitlerin yüzde 65 kadarı proksimal tübülde geriemilir. Ancak, proksimal tübül zarı suya oldukça geçirgendir. Böylece ne zaman çözünmüş maddeler geriemilime uğrasa, su da ozmoz yoluyla tübül zarından içeri difüze olur. Proksimal tübül epitelinde suyun difüzyonu su kanalı akuaporin 1(*AQP-1*) tarafından kolaylaştırılır. Bu nedenle, sıvı ozmolaritesi aynen glomerül filtratında olduğu gibi 300 mOsm/L civarında kalır.

Henle Kıvrımının İnen Kolu. Tübül sıvısı Henle kıvrımının inen kolundan aşağı akarken, su medullanın içine emilir. İnen kol AQP-1 içerir ve suya yüksek derecede geçirgen fakat sodyum klorür ve üreye çok az geçirgendir.



Şekil 29-8. Yüksek antidiüretik hormon (ADH) düzeyleri varlığında ve ADH yokluğunda, tübül sıvısı farklı tübül bölümlerinde ilerlerken ozmolaritesinde olan değişiklikler (Sayısal değerler dakikada mililitre cinsinden yaklaşık hacimleri veya farklı tübül bölümleri boyunca akan sıvının mOsm/L cinsinden ozmolarite değerlerini göstermektedir).

Bu nedenle, kan ADH konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, inen kıvrım içindeki sıvının ozmolaritesi giderek artarak interstisyel sıvının ozmolaritesi olan 1200 mOsm/L'ye kadar çıkar.

Düşük ADH konsantrasyonlarında seyreltik bir idrar oluşturulurken, medullanın interstisyel ozmolaritesi 1200 mOsm/L'den daha azdır; sonuç olarak, inen kolun tübül sıvısının ozmolaritesi de daha az konsantredir. Bu durum ADH seviyeleri düşük iken ve böbrek büyük hacimde seyreltik idrar oluştururken toplayıcı kanallardan medulla interstisyumuna ürenin kısmen daha az emilmesinden kaynaklanır.

Henle'nin Çıkan İnce Kolu. Henle'nin çıkan ince kolu aslında suya geçirgen değildir; fakat bir miktar sodyum klorür geriemilimi olur. Henle'nin inen kolunda suyun uzaklaştırılmasına bağlı olarak tübül sıvısında sodyum klorür konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle, çıkan ince koldan medullanın interstisyumuna bir miktar sodyum klorür pasif difüzyonu görülür. Böylece, sodyum klorürün tübül dışına difüzyonu ve suyun tübül içinde kalması tübül sıvısını gittikçe seyreltir.

Toplayıcı kanallardan medullanın interstisyumuna emilen bir kısım üre de çıkan kola difüze olur. Böylece tübül sistemine geri döner ve böbreğin medullasından ürenin uzaklaştırılmasını önlemeye yardım eder. Bu *üre geri-dönüşümü* böbreğin medullasının hiperozmotik olmasına katkıda bulunan ilave bir mekanizmadır.

Henle'nin Çıkan Kalın Kolu. Henle'nin çıkan kolunun kalın parçası suya hemen hemen hiç geçirgen değildir; fakat büyük miktarlarda sodyum, klorür, potasyum ve diğer iyonlar tübülden medullanın interstisyumuna aktif olarak taşınır. Bu nedenle, Henle kıvrımının çıkan kalın kolundaki sıvı çok seyreltiktir ve konsantrasyonu 100 mOsm/L'ye kadar düşer.

Distal Tübülün Başlangıç Kısmı. Distal tübülün başlangıç kısmı, Henle'nin çıkan kalın kolununkine benzer özellikler taşır. Su tübül içinde kalırken çözünmüş maddeler geriemilir ve tübül sıvısını yaklaşık 50 mOsm/L'ye kadar daha da seyreltir.

Distal Tübülün Son Kısmı ve Korteksteki Toplayıcı Tübüller. Distal tübülün son kısmında ve korteksteki toplayıcı tübüllerde sıvının ozmolaritesi, ADH seviyelerine bağlıdır. ADH'nın yüksek düzeylerinde, bu tübüller suya yüksek derecede geçirgendir, böylece büyük miktarlarda suyun geriemilmesi sağlanır. Ancak, nefronun bu parçasında üre geçirgenliği çok olmadığından suyun emilmesi, üre konsantrasyonunda artış ile sonuçlanır. Bu durum distal tübül ve toplayıcı tübüle iletilen ürenin çoğunun iç medullanın toplayıcı kanallarına geçmesine izin verir ve buradan üre ya geriemilir ya da idrarla dışarı atılır. ADH yokluğunda, distal tübülün son kısmında ve korteksteki toplayıcı tübülden çok az su geriemilir. Bu nedenle, bu bölümlerde iyonların sürekli aktif geriemilimi sonucu ozmolarite daha da azalır.

İç Medullanın Toplayıcı Kanalları. İç medullanın toplayıcı kanallarındaki sıvının konsantrasyonu (1) ADH ve (2) zıt-akım mekanizması tarafından oluşturulan medulla interstisyumunun ozmolaritesine bağımlıdır. Büyük miktarlarda ADH varlığında, bu kanallar suya oldukça geçirgendir ve tübül sıvısının ozmotik basıncı, medullanın interstisyumunun ozmotik basıncına eşitleninceye kadar (1200-1400 mOsm/L) su, tübülden interstisyuma difüze olur. Böylece, ADH düzeyleri yüksek olduğu zaman, küçük hacimde konsantre bir idrar üretilir. Su geriemilimi tübül sıvısında üre konsantrasyonunu artırdığı için ve iç medullanın toplayıcı kanalları difüzyonu kolaylaştıran özgül üre taşıyıcılarına sahip oldukları için, kanallardaki yüksek derecede konsantre ürenin çoğu tübül lümeninin dışına medullanın interstisyumuna difüze olur. Ürenin böbreğin medullasındaki bu emilimi, medullanın interstisyumunun

yüksek ozmolaritesine ve böbreğin yüksek derecede konsantre edebilme yeteneğine katkıda bulunur.

Bu tartışmada açıkça anlaşılamayan birkaç önemli nokta vardır. Birincisi, sodyum klorür medulla interstisyumunun hiperozmolaritesine katkıda bulunan başlıca çözünmüş maddelerden biri olmasına rağmen, *böbrek, ihtiyaç duyulduğu zaman, çok az sodyum klorür içeren oldukça konsantre idrar çıkartabilir.* Bu koşullarda idrarın hiperozmolaritesi diğer çözünmüş maddelerin konsantrasyonlarının, özellikle üre gibi atık ürünlerin yüksek olmasına bağlıdır. Düşük sodyum alımıyla ilişkili dehidratasyon buna bir örnektir. Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, düşük sodyum alımı anjiyotensin II ve aldosteron hormonlarının yapımını artırır. Bu iki hormon birlikte tübüllerden sadece sodyum geriemilimine neden olurken, üre ve diğer çözünmüş maddeleri tübülde bırakarak yüksek derecede konsantre bir idrar oluşmasını sağlarlar.

İkinci olarak, *sodyumun atılmasını artırmadan çok miktarda seyreltik idrar atılabilir.* Bu durum ADH sekresyonunu azaltarak başarılabilir; böylece daha ileri distal tübül bölümlerinde sodyumun geriemiliminde önemli bir değişiklik olmaksızın suyun geriemilimi azaltılır.

Son olarak, böbreğin maksimum konsantre etme gücünün ve atılması gereken çözünmüş madde miktarının belirlediği *zorunlu bir idrar hacmi* vardır. Bu nedenle, eğer büyük miktarlarda çözünmüş madde atılması gerekli ise, bu maddelerin atılması en düşük miktardaki suyla birlikte olmak zorundadır. Örneğin, eğer her gün 600 mOsm/L'lik çözünmüş madde atılması şart ise ve maksimum idrar konsantre etme yeteneği 1200 mOsm/L ise, *en az* 0,5 litre idrar gereklidir.

Böbreklerde İdrarın Yoğunlaştırılmasının ve Seyreltilmesinin Hesaplanması: "Serbest Su" ve Ozmolar Klirensler

İdrarın yoğunlaştırılma veya seyreltilme işlemleri böbreklerin suyu ve çözünmüş maddeleri bir dereceye kadar birbirinden bağımsız atmasını gerektirir. İdrar seyreltildiği zaman, çözünmüş maddelerden daha fazla su atılır. Bunun aksine, idrar yoğunlaştırıldığı zaman çözünmüş maddeler sudan daha fazla atılırlar.

Kandan çözünmüş maddelerin tümüyle temizlenmesi *ozmolar klirens* (C_{osm}) olarak ifade edilebilir; bu bir dakikada çözünmüş maddelerden temizlenen plazma hacmidir. Her bir maddenin klirensi aynı yolla hesaplanabilir.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

U_{osm}, idrar ozmolaritesi; $\dot{V}$, idrar akım hızı ve P_{osm} plazma ozmolaritesidir. Örneğin, eğer plazma ozmolaritesi 300 mOsm/L; idrar ozmolaritesi 600 mOsm/L ve idrar akım hızı 1 mL/dak (0,001 L/dak) ise ozmolar idrar atılma hızı 0,6 mOsm/dak (600 mOsm/L x 0,001 L/dak) ve ozmolar klirens 0,6 mOsm/dak bölü 300 mOsm/L ya da 0,002 L/dak (2,0 mL/dak)'dır. Bu her bir dakikada 2 mL plazmanın sıvıda çözünmüş maddelerden temizlenmesi demektir.

"Serbest-Su Klirensi" Kavramı Kullanılarak İdrarla Atılan Çözünmüş Maddelerin ve Suyun Görece Hızları Tayin Edilebilir

Serbest-su klirensi (C_{H_2O}) su atılma hızı (idrar akım hızı) ve ozmolar klirens arasındaki fark olarak hesaplanabilir:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm} = \dot{V} - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{P_{osm}}$$

Böylece, serbest-su klirens hızı, böbrekler tarafından çözünmüş maddelerden temizlenen suyun atılma hızını temsil eder. Serbest-su klirensi pozitif olduğu zaman, aşırı su böbrekler tarafından idrarla atılmaktadır; serbest-su klirensi negatif olduğu zaman, erimiş maddenin fazlası böbrekler tarafından idrara verilerek kandan uzaklaştırılmakta ve vücut suyu korunmaktadır.

Yukarıda tartışılan örneği kullanarak, eğer idrar akım hızı 1 mL/dak ve ozmolar klirens 2 mL/dak ise serbest su klirensi -1 mL/dak olarak bulunurdu. Bu da böbreklerde suyun çözünmüş maddelerden daha fazla atılması yerine, gerçekte su yetersizliği durumlarında olduğu gibi, böbreklerin suyu tekrar sistemik dolaşıma geri kazandırıyor olması demektir. *Böylece, idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden daha yüksek olduğu her durumda, serbest-su klirensi suyun korunduğunu işaret etmek üzere negatif olacaktır.*

Böbrekler seyreltik bir idrar oluşturdukları zaman (yani idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden daha az olması) serbest-su klirensi böbreklerde çözünmüş maddelerden daha fazla suyun plazmadan uzaklaştırıldığını gösteren pozitif bir değer olacaktır. Böylece, "serbest-su" olarak adlandırılan çözünmüş maddelerden yoksun su vücuttan kaybedilir ve serbest-su klirensi pozitif olduğu zaman plazma konsantre edilir.

İdrarın Yoğunlaştırılması ile İlgili Bozukluklar

Böbreklerin idrarı uygun şekilde yoğunlaştırma ve seyreltme yeteneğindeki bir bozukluk aşağıdaki anormalliklerin en az bir veya daha fazlasını ortaya çıkarabilir.

1. *Uygunsuz ADH salgılanması.* ADH'nin çok fazla ya da çok az salgılanması böbreklerden suyun atılmasında bozukluk ile sonuçlanır.
2. *Zıt-akım mekanizmasındaki bozukluk.* Hiperozmotik bir medulla interstisyumu idrarı en yüksek derecede konsantre etmek için gereklidir. ADH düzeyinden bağımsız olarak maksimum idrar yoğunlaştırılması medulla interstisyumunun hiperozmolarite derecesiyle sınırlıdır.
3. *Distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanalların ADH'ya cevap verememeleri.*

ADH Üretiminde Bozulma: "Merkezi" Diabetes İnsipidus. Arka hipofizden ADH üretiminin veya serbestlenmesinin olmaması, kafa yaralanmaları veya enfeksiyonlar sonucu ya da doğuştan olabilir. Distal tübül bölümleri ADH yokluğunda su geriemilimi yapamadıkları için bu duruma *"merkezi" diabetes insipidus* adı verilir. Bu durumda büyük hacimde seyreltilmiş idrar oluşturulur ve idrar hacimleri 15 L/gün değerini aşabilir. Bu bölümün daha sonraki

kısımlarında tartışılan susama mekanizmaları, vücuttan aşırı su kaybedildiği zaman aktive edilir. Bu nedenle, kişi yeteri kadar su içtiği sürece, vücut sıvısında büyük azalmalar oluşmaz. Bu durumda klinik olarak insanlarda başlıca gözlenen anormallik, büyük hacimlerde seyreltik idrardır. Ancak, sıvı alımının kısıtlandığı bir hastane ortamında veya hastanın bilincini kaybettiği (örneğin, kafa yaralanması nedeniyle) durumda, hızla ileri derecede dehidratasyon ortaya çıkabilir.

Merkezi diabetes insipidusun tedavisinde V_2 reseptörleri üzerinden distal tübülün son kısımları ve toplayıcı tübüllerdeki su geçirgenliğini artırarak etkisini gösteren ADH sentetik analogu *desmopresin* uygulanır. Desmopresin enjeksiyon yoluyla, burun spreyi şeklinde veya oral yolla uygulanabilir ve fazla idrar çıkışını hızla normale döndürür.

Böbreklerin ADH'ya Cevap Verememesi: "Nefrojenik" Diabetes İnsipidus. Normal veya artmış ADH düzeylerinin bulunduğu ancak tübül bölümlerinin ADH'ya uygun cevap veremediği durumlar vardır. Bu durum *"nefrojenik" diabetes insipidus* olarak adlandırılır çünkü anormallik böbreklerdedir. Bu bozukluk, böbrek medullasının hiperozmotik interstisyumunu oluşturan zıt-akım mekanizmasının yetersizliğinden ya da distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanalların ADH'ya yanıt vermeyişinden kaynaklanır. Her iki durumda da büyük hacimlerde seyreltik idrar oluşturulur. Eğer sıvı alımı, artan idrar hacmi miktarı kadar artırılamazsa, bu durum dehidratasyona yol açar.

Özellikle, böbreğin medullasında hasar yapanlar başta olmak üzere böbrek hastalıklarının birçok tipi konsantre etme mekanizmasını bozar (daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 32). Henle kıvrımının işlev bozukluklarında da bu bölümde elektrolit geriemilimini inhibe eden furosemid gibi diüretiklerle olduğu gibi böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulabilir. Bazı ilaçlar, örneğin lityum (manik-depresif bozuklukları tedavi etmek için kullanılır) ve tetrasiklinler (antibiyotik olarak kullanılır) distal nefron bölümlerinin ADH'ya cevap verme özelliğini bozabilirler.

Nefrojenik diabetes insipidus merkezi diabetes insipidustan ADH sentetik analogu olan desmopresin verilerek ayırt edilebilir. Atılan idrar hacminde belirgin azalma olmaması ve desmopresin enjeksiyonu sonrası 2 saat içinde idrar ozmolaritesinde artış görülmesi kuvvetle nefrojenik diabetes insipidusu düşündürür. Nefrojenik diabetes insipidusun tedavisindeki amaç, eğer mümkünse, böbrekteki bozukluğun altında yatan sebebi düzeltmektir. Düşük sodyumlu bir diyet ve böbrekten sodyum atılmasını artıran diüretik verilerek (örneğin, tiyazid diüretiği) hipernatremi de azaltılabilir.

HÜCREDIŞI SIVI OZMOLARİTESİ VE SODYUM KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜ

Hücredışı sıvı ozmolaritesinin ve sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesi birbiriyle çok yakından bağlantılıdır; çünkü sodyum hücredışı ortamda en çok bulunan iyondur. Plazma sodyum konsantrasyonu normal olarak 140-145 mEq/L'nin dar aralıkları içinde düzenlenir ve ortalama konsantrasyonu 142 mEq/L kadardır. Ozmolarite ortalama 300 mOsm/L kadardır (iyonlar arası çekim açısından düzeltildiğinde yaklaşık 282 mOsm/L) ve yüzde ± 2-3'den fazla değişimler çok nadirdir. Daha önce Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, bu değişkenler hassasiyetle kontrol edilmelidir; çünkü bunlar sıvının hücreiçi ve hücredışı bölmeleri arasındaki dağılımını belirler.

PLAZMA SODYUM KONSANTRASYONUNDAN PLAZMA OZMOLARİTESİNİN TAYİNİ

Çoğu klinik laboratuvarlarında, plazma ozmolaritesi rutin ölçümlerden değildir. Ancak, sodyum ve onunla bağlantılı anyonlar, hücredışı bölümdeki çözünmüş maddelerin yaklaşık yüzde 94'ünden sorumludur. Plazma ozmolaritesi (P_{osm}) aşağıdaki gibi plazma sodyum (P_{Na+}) konsantrasyonundan kabaca hesaplanabilir.

$$P_{osm} = 2.1 \times P_{Na^+} \text{ (mmol/L)}$$

Örneğin, plazma sodyum konsantrasyonu 142 mEq/L olduğunda, plazma ozmolaritesi yukarıdaki formülden 298 mOsm/L olarak hesaplanabilir. Daha kesin hesap için, özellikle böbrek hastalıklarıyla bağlantılı durumlarda, diğer iki çözünmüş madde, glikoz ve üre de hesaba dahil edilmelidir.

$$P_{osm} = 2 \times [P_{Na+}, \text{ mmol/L}] + [P_{glikoz}, \text{ mmol/L}] + [P_{üre}, \text{ mmol/L}]$$

Plazma ozmolaritesinin bu şekilde hesaplanması, doğrudan ölçümlerde bulunan değerlerle yüzde birkaç sayılık hata ile genellikle aynı bulunur.

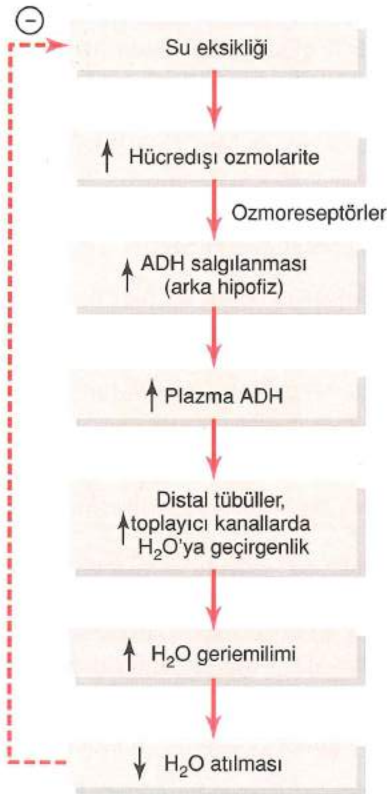
Normal olarak, sodyum iyonları ve ilişkili anyonlar (başlıca bikarbonat ve klorür) hücredışı ozmolaritenin yaklaşık yüzde 94 kadarını temsil eder. Üre ve glikoz da toplam ozmolariteye yüzde 3-5 civarında katkıda bulunur. Ancak, üre hücre zarlarının çoğundan kolayca geçtiğinden, normal şartlar altında çok az *etkin* bir ozmotik basınç yaratır. Bundan dolayı, hücredışı sıvıda sodyum iyonları ve sodyumla ilişkili anyonlar hücre zarı boyunca sıvı hareketinin esas belirleyicileridir. Sonuç olarak, ozmolaritenin kontrolünü ve sodyum iyon konsantrasyonunun kontrolünü aynı zamanda tartışabiliriz.

Böbreklerde su ve sodyumun atılma *miktarını* birçok mekanizmanın kontrol etmesine rağmen, özellikle iki esas sistem hücredışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum *konsantrasyonunun* düzenlenmesinde rol oynarlar: (1) ozmoreseptör-ADH sistemi ve (2) susama mekanizması.

OZMORESEPTÖR–ADH GERİBİLDİRİM SİSTEMİ

Şekil 29-9, hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritenin kontrolünde ozmoreseptör-ADH geribildirim sisteminin temel bileşenlerini göstermektedir. Örneğin, ozmolarite (plazma sodyum konsantrasyonu) su yetersizliği sebebiyle normalin üzerine çıktığı zaman bu geribildirim sistemi aşağıdaki gibi çalışır:

1. Hücredışı sıvı ozmolaritesinde bir artış (pratikte plazma sodyum konsantrasyonunda artış demektir) *ozmoreseptör hücreler* olarak adlandırılan *ön*



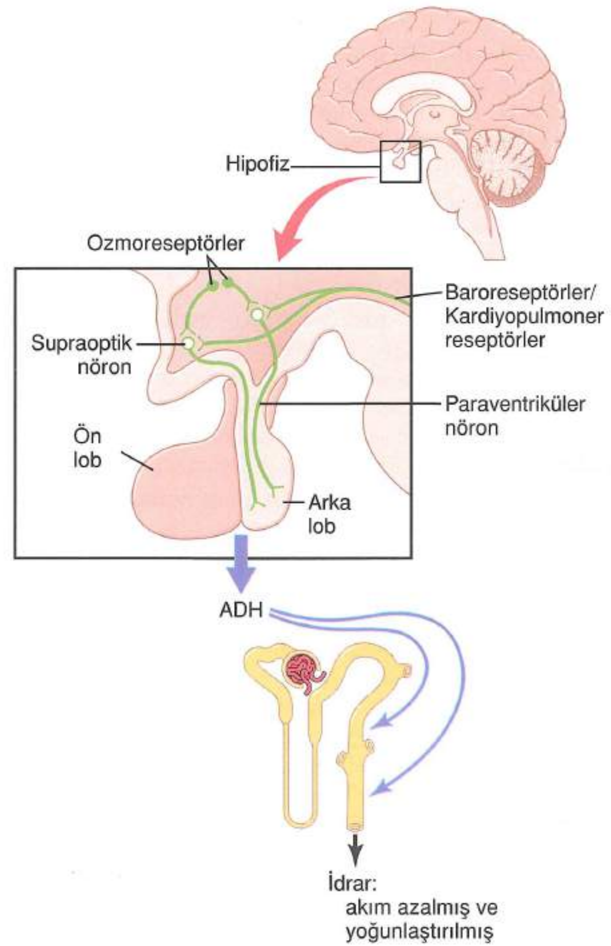
Şekil 29-9. Su eksikliğine cevap olarak hücredışı sıvı ozmolaritesinin düzenlenmesinde ozmoreseptör-antidiüretik hormon *(ADH)* geribildirim mekanizması.

hipotalamusta supraoptik çekirdeklerin yakınında yerleşmiş olan özel sinir hücrelerinin büzüşmesine sebep olur.

2. Ozmoreseptör hücrelerin büzüşmesi bu hücrelerin ateşlemelerine neden olur. Buradan supraoptik çekirdeklerdeki diğer sinir hücrelerine sinir uyarıları gönderilir, daha sonra bu sinyaller hipofiz bezi sapından aşağıya arka hipofize iletilir.
3. Arka hipofize iletilen bu aksiyon potansiyelleri sinir uçlarından salgı granülleri (veya vezikülleri) içinde depolanan ADH'nın serbestlenmesini uyarır.
4. ADH kan dolaşımına girer ve böbreklere taşınır. ADH böbreklerde distal tübüllerin son kısmında, korteksteki toplayıcı tübüller ve iç medulladaki toplayıcı kanallarda su geçirgenliğini artırır.
5. Distal nefron bölümlerinde su geçirgenliğinin artması su geriemiliminin artmasına ve küçük hacimde konsantre idrar atılmasına sebep olur.

Böylece, sodyum ve diğer çözünmüş maddeler idrarla atılırken su vücutta tutulur. Bu hücre dışı sıvıda çözünmüş maddelerin seyreltilmesine yol açar, bu yolla hücre dışı sıvıdaki aşırı yoğunlaşma düzeltilmiş olur.

Hücre dışı sıvı çok fazla seyreltik olduğunda (hipoozmotik) yukarıda sıralanan olayların tam tersi olur. Örneğin, aşırı su içildiğinde ve hücredışı sıvı ozmolaritesinde bir azalma olduğunda daha az ADH oluşur, böbrek tübüllerinin su geçirgenlikleri azalır, daha az su geriemilir



Şekil 29-10. Antidiüretik hormon *(ADH)*'nın sentezlendiği hipotalamusun ve serbestlendiği arka hipofiz bezinin nöroanatomisi.

ve büyük hacimde seyreltik idrar oluşur. Bu da vücut sıvılarını konsantre eder ve plazma ozmolaritesini normale döndürür.

HİPOTALAMUSUN SUPRAOPTİK VE PARAVENTRİKÜLER ÇEKİRDEKLERİNDE ADH SENTEZİ VE ARKA HİPOFİZDEN ADH SERBESTLENMESİ

Şekil 29-10, ADH'nın sentezlendiği ve serbestlendiği hipotalamus ve hipofiz bezinin nöroanatomisini göstermektedir. *Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde ADH sentezleyen iki tip magnoselüler (büyük) nöronlar bulunur.* Bunların yaklaşık 6'da 5'i supraoptik çekirdekte ve yaklaşık 6'da l'i paraventriküler çekirdekte bulunur. Bu çekirdeklerin her ikisi arka hipofize uzanan aksonal uzantılara sahiptir. ADH sentezlenir sentezlenmez, nöronların aksonlarından aşağı arka hipofiz bezinde sonlanan nöron uçlarına taşınır. Supraoptik ve paraventriküler çekirdekler ozmolarite ve diğer faktörlerdeki değişikliklerle uyarıldıkları zaman, sinir uyarıları aşağı doğru ilerleyerek bu sinirlerin sonlandıkları yere

gelirler, zar geçirgenliğini değiştirerek kalsiyum girişini artırırlar. Sinir sonlanmalarının salgı granüllerinde (veziküller olarak da adlandırılır) depolanan ADH, kalsiyum girişi artışına yanıt olarak serbestleştirilir. Serbestleşen ADH daha sonra arka hipofizin kapiller dolaşımıyla sistemik dolaşıma taşınır.

Ozmotik bir uyarıya yanıt olarak ADH salgılanması çok hızlıdır. Böylece, plazma ADH düzeyleri dakikalar içinde birkaç kat artabilir. Bu sayede böbrekten su atılmasını değiştirmek için hızlı bir görev yapılmış olur.

Ozmolarite ve ADH salgılanmasının kontrolünde ikinci önemli sinirsel alan, *AV3V bölgesi* olarak adlandırılan *3. ventrikülün anteroventral bölgesi* boyunca uzanır. Bu bölgenin üst parçasında *subfornikal organ* olarak adlandırılan bir yapı ve alt tarafta *lamina terminalisin organum vaskulozumu* olarak adlandırılan diğer bir yapı vardır. Bu iki organ arasında, onlarla olduğu kadar, beynin medullasındaki kan basıncı kontrol merkezleri ve supraoptik çekirdeklerle de çok yönlü sinir bağlantıları olan *mediyan preoptik çekirdek* uzanır. AV3V bölgesinin lezyonları ADH salgılanmasında, susamada, sodyum iştahının kontrolünde ve kan basıncı kontrolünde çok yönlü bozukluklara yol açar. Bu bölgenin elektriksel olarak veya anjiyotensin II tarafından uyarılması ADH salgılanmasını, susamayı ve sodyum iştahını artırabilir.

AV3V bölgesinin ve supraoptik çekirdeklerin yakın alanlarında, hücredışı sıvı ozmolaritesindeki küçük artışlarla uyarılan nöron hücreleri vardır; dolayısıyla, bu nöronları tarif etmek için *ozmoreseptör* terimi kullanılmaktadır. Bu hücreler supraoptik çekirdeklerine uyarı ateşlemelerini ve ADH salgılamalarını kontrol etmek üzere sinir sinyalleri gönderirler. Bu nöronlar büyük bir olasılıkla hücredışı sıvı ozmolaritesindeki artmaya cevap olarak susamayı da uyarırlar.

Subfornikal organ ve lamina terminalisin organum vaskulozumunun her ikisinde de damarlar, beyin dokusuna kandan pek çok iyonun difüzyonunu önleyen ve beynin diğer her tarafında bulunan tipik kan-beyin bariyerinden yoksundur. Bu durum, bu bölgede yerel interstisyel sıvı ve kan arasında iyonların ve diğer çözünmüş maddelerin geçişini mümkün kılar. Sonuç olarak, ozmoreseptörler hücre dışı sıvının ozmolarite değişikliklerine hızla cevap vererek, ileride tartışıldığı gibi, ADH salgılanması ve susama üzerinde çok güçlü bir kontrol uygularlar.

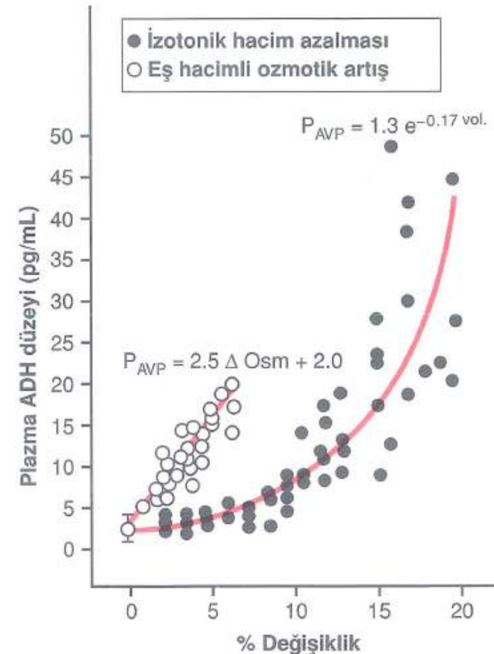
ADH SERBESTLENMESİNİN AZALMIŞ ARTER BASINCI VE/ VEYA AZALMIŞ KAN HACMİ TARAFINDAN UYARILMASI

ADH serbestlenmesi, kan basıncında ve/veya kan hacminde azalmalara yanıt olarak kardiyovasküler refleksler tarafından da kontrol edilir. Bu refleksler (1) *arteryel baroreseptör refleksleri* ve (2) *kardiyopulmoner refleksleri* kapsar ve her ikisi de Bölüm 18'de anlatılmıştır. Bu refleks yolları, aort arkı ve karotis sinüsündeki gibi dolaşımın yüksek basınç bölgelerinden ve özellikle kalbin atriyumundaki düşük basınç bölgelerinden kaynaklanırlar. Aferent uyarılar traktus solitaryusun çekirdekleriyle sinaps yapan glossofaringeus ve vagus sinirleri tarafından taşınır. Bu çekirdeklerden ayrılan sinir uzantıları, sinyalleri ADH'nın sentezini ve sekresyonunu kontrol eden hipotalamus çekirdeklerine iletir.

Böylece artmış ozmolariteye ek olarak ADH sekresyonunu iki diğer uyarı artırır: (1) arter basıncının azalması ve (2) kan hacminin azalması. Hemorajide olduğu gibi, kan basıncının ve kan hacminin azaldığı durumlarda, ADH böbrekler tarafından sıvı geriemiliminde artışa neden olur ve kan hacmi ile kan basıncının normale dönmesine yardım eder.

ADH SALGILANMASINI UYARMADA KARDİYOVASKÜLER REFLEKSLERİN VE OZMOLARİTENİN NİCEL ÖNEMİ

Şekil 29-11'de gösterildiği gibi, etkin kan hacminde azalma veya hücre dışı sıvı ozmolaritesinde artma ADH salgılanmasını uyarır. Ancak ADH, ozmolaritedeki küçük değişikliklere benzer seviyedeki kan hacmi değişikliklerinden daha fazla duyarlıdır. Örneğin, plazma ozmolaritesindeki sadece yüzde l'lik bir değişim ADH düzeylerini artırmaya yeterlidir. Tam aksine, kan kaybı sonrası, plazma ADH düzeyleri kan hacmi yüzde 10 azalıncaya kadar pek değişmez. Kan hacmindeki daha fazla azalmalar ADH düzeylerini hızla artırır. Böylece, kan hacmindeki ciddi azalmalarda, kardiyovasküler refleksler ADH



Şekil 29-11. Artmış plazma ozmolaritesi veya azalmış kan hacminin arjinin vazopresin (*AVP*) olarak da adlandırılan plazma (*P*), antidiüretik hormon (ADH) seviyeleri üzerine etkisi. *(Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL; et al: J. Clin. Invest., 52:3212,1973'den yeniden çizilmiştir. The American Society of Clinical Investigation'ın izniyle).*

Tablo 29-2 ADH Salgılanmasının Kontrolü

ADH'yı Artırır	ADH'yı Azaltır
↑ Plazma ozmolaritesi	↓Plazma ozmolaritesi
↓Kan hacmi	↑Kan hacmi
↓ Kan basıncı	↑Kan basıncı
Bulantı	
Hipoksi	
İlaçlar: Morfin Nikotin Siklofosfamid	İlaçlar: Alkol Klonidin (antihepertansif ilaç) Haloperidol (dopamin blokeri)

Tablo 29-2 Susamanın Kontrolü

Susamayı Artırır	Susamayı Azaltır
↑ Plazma ozmolaritesi	↓Plazma ozmolaritesi
↓Kan hacmi	↑Kan hacmi
↓ Kan basıncı	↑Kan basıncı
↑ Anjiyotensin II	↓ Anjiyotensin II
Ağız kuruluğu	Mide distansiyonu

salgısını uyarmada önemli rol oynarlar. Ancak, basit dehidratasyon sırasında ADH salgılanmasının günlük düzenlenmesi başlıca plazma ozmolaritesindeki değişimlerden etkilenir. Buna karşın, azalmış kan hacmi artmış ozmolariteye ADH yanıtını daha çok artırır.

ADH Salgılanması İçin Diğer Uyaranlar

ADH salgılanması, **Tablo 29-2**'de gösterildiği gibi, hormonlar ve çeşitli ilaçlar kadar merkezi sinir sistemine yapılan diğer uyaranlar tarafından da azaltılabilir ya da artırılabilir. Örneğin, *mide bulantısı* ADH salgısı için güçlü bir uyarıcıdır. ADH kusma sonrası normalin 100 katına kadar artabilir. Ayrıca, *nikotin* ve *morfin* gibi ilaçlar ADH salgılanmasını uyarırken bazı ilaçlar, örneğin *alkol,* ADH serbestlenmesini inhibe eder. Alkol alımı sonrası ortaya çıkan önemli derecede diürez kısmen ADH serbestlenmesinin inhibisyonu sonucudur.

HÜCREDIŞI SIVI OZMOLARİTESİNİN VE SODYUM KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜNDE SUSAMANIN ÖNEMİ

Böbrekler, su eksiklikleri sırasında ozmoreseptör-ADH geribildirim sistemi yoluyla sıvı kaybını en aza indirirler. Ancak, gastrointestinal kanal, solunum ve terleme yoluyla olan sıvı kaybını dengelemek için sıvı alınması gereklidir. Sıvı alımı, susama mekanizması tarafından düzenlenir. Bu mekanizma ozmoreseptör-ADH mekanizması ile birlikte hücredışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun hassas kontrolünü sürdürür.

ADH salgılanmasının kontrol edilmesine katılan uyarıların birçoğu, bilinçli su alımı isteği olarak tanımlanan susamayı da artırır.

SUSAMA İÇİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ MERKEZLERİ

Yine **Şekil 29-10**'da belirtildiği gibi, ADH serbestlenmesini artıran 3. ventrikülün anteroventral duvarı boyunca uzanan aynı alan susamayı da uyarır. Preoptik çekirdekte anterolateral olarak yerleşmiş, başka bir küçük alan elektriksel olarak uyarıldığı zaman, uyarıldığı sürece su içmenin sürmesine sebep olur. Bütün bu alanlar hep birlikte *susama merkezi* olarak adlandırılır.

Susama merkezi nöronları, hipertonik tuz çözeltilerinin enjeksiyonlarına içme davranışını uyararak cevap verir. Bu hücreler, susama mekanizmasını uyarmak için, hemen tamamen ADH salgılanmasını uyaran ozmoreseptörlerle aynı yolu kullanarak ozmoreseptör gibi işlev görürler.

Üçüncü ventriküldeki serebrospinal sıvıda ozmolarite artışı su içmeyi uyarmada benzer bir etkiye sahiptir. AV3V bölgesinin alt ucunda, hemen ventriküler yüzeyin altında uzanan *lamina terminalasin organum vaskulozumu* olasılıkla bu yanıta aracılık etmede rol oynamaktadır.

SUSAMA İÇİN UYARANLAR

Tablo 29-3, susama için bilinen bazı uyaranları özetlemektedir. En önemlilerinden biri, *susama merkezlerinde hücreiçi dehidratasyona yol açan artmış hücredışı sıvı ozmolaritesidir;* bu yolla susama hissi uyarılır. Bu cevabın değeri açıktır: susama hücredışı sıvılarının seyretilmesine ve ozmolaritenin normale dönmesine yardım eder.

Hücredışı sıvı hacminde ve arter basıncındaki azalmalar artmış plazma ozmolaritesi uyarılarından bağımsız bir yolla susamayı da uyarır. Böylece, kanama ile oluşan kan hacmi kaybı, plazma ozmolaritesinde bir değişim olmamasına rağmen susamayı uyarır. Bu durum olasılıkla dolaşımdaki kardiyopulmoner sistemik arteryel baroreseptörler yoluyla gelen nöral uyarılar nedeniyle ortaya çıkar.

Susama için bir üçüncü önemli uyaran anjiyotensin II'dir. Hayvanlardaki çalışmalar anjiyotensin II'nin subfornikal organ ve lamina terminalisin organum vaskulozumu üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Bu alanlar kan-beyin bariyeri dışında olduğundan anjiyotensin II gibi peptitlerin bu beyin alanlarından dokular içine difüzyonuna izin vermektedirler. Anjiyotensin II aynı zamanda hipovolemi ve düşük kan basıncıyla bağlantılı faktörler tarafından da uyarıldığı için, anjiyotensin II'nin susama üzerine etkisi, böbrekler üzerinden sıvı atılmasını azaltıcı diğer etkileri ile birlikte, kan basıncı ve kan hacminin normale doğru dönmesine yardım eder.

Ağız ve özofagusun müköz zarlarının kuruluğu susama hissini ortaya çıkarabilir. Sonuç olarak, su gastrointestinal kanaldan henüz emilmemesine ve hücredışı sıvı ozmolaritesine henüz bir etkisi olmamasına rağmen, susamış bir kişi su içilmesinden hemen sonra susama hissinden kurtulup geçici olarak rahatlayabilir.

Gastrointestinal ve farinks kaynaklı uyaranlar susamayı etkiler. Ösofaguslarında dışarı açıklığı olan hayvanlarda, suyun kana hiç emilmemesine rağmen, su içilmesi sonrası kısmi ancak geçici olan bir rahatlama gerçekleşir Ayrıca, gastrointestinal gerilme de susamayı kısmen azaltabilir; örneğin, midedeki bir balonun basitçe şişirilmesi sıklıkla susama hissini bastırabilir. Ancak, gastrointestinal veya farinks kaynaklı mekanizmalar yoluyla susama hislerinin rahatlaması kısa sürelidir; su içme isteği sadece plazma ozmolaritesi ve/veya kan hacmi normale döndüğü zaman tümüyle bastırılabilir.

Hayvanların ve insanların sıvı alımını "ölçme" yeteneği önemlidir; çünkü bu ölçüm aşarı hidrasyonu önler. Kişi su içtikten sonra, suyun geriemilmesi ve bütün vücuda dağıtılması için 30-60 dakika gerekebilir. Eğer susama hissi su içtikten sonra geçici olarak bastırılmazsa kişi daha fazla su içmeye devam eder. Bu durum, aşırı su birikimine ve vücut sıvılarının aşırı seyretilmesine yol açar. Deneysel çalışmalar defalarca, hayvanların plazma ozmolaritesini ve hacmini hemen hemen tamamen normale döndürmeye yetecek miktarda su içtiklerini göstermiştir.

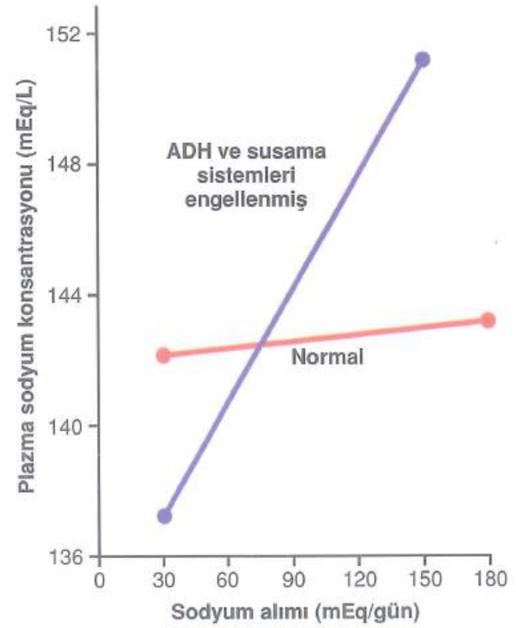
SU İÇMENİN OZMOLAR UYARISI İÇİN EŞİK DEĞER

Kişi dehidratasyonda olsa bile, metabolizma sonucu üretilen ya da dışarıdan alınan suda erimiş maddeleri atmak için böbrekler en azından bir kısım sıvıyı sürekli olarak çıkarmak zorundadırlar. Su buharlaşmayla akciğerlerden, gastrointestinal kanaldan, terleme ve buharlaşma yoluyla deriden de kaybedilir. Bundan dolayı, artmış hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesi ile sonuçlanan dehidratasyona her zaman bir eğilim vardır.

Sodyum konsantrasyonu sadece 2 mEq/L kadar normal değerin üzerine çıktığı zaman, su içme isteğine sebep olan susama mekanizması aktive edilir. Bu, *su içmek için eşik değer* olarak adlandırılır. Böylece, plazma ozmolaritesindeki küçük artışlar bile normalde su içilmesine yol açar; böylece hücredısı sıvı ozmolaritesi ve hacmi normale döner. Bu yolla, hücredışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonu hassas olarak kontrol edilir.

HÜCREDISI SIVI OZMOLARİTESİ VE SODYUM KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜNDE OZMORESEPTÖR-ADH VE SUSAMA MEKANİZMALARININ BİRLİKTE YANITLARI

Sağlıklı kişilerde, ozmoreseptör-ADH ve susama mekanizmaları, dehidratasyon tehditine rağmen hücredışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunu tam olarak düzenlemek için birbiriyle uyum içinde çalışırlar. Örneğin, yüksek tuz alımı gibi ilave etkilerde bile bu geribildirim



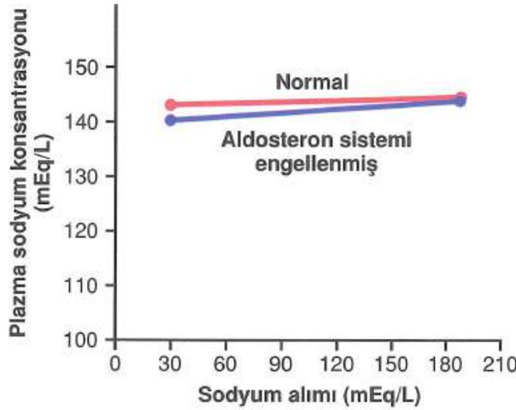
Şekil 29-12. Normal koşullar altında (*kırmızı çizgi*) ve (antidiüretik hormon (ADH) ile susama geribildirim sistemleri engellendikten sonra (*mavi çizgi*) köpeklerde sodyum alımındaki büyük değişikliklerin hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonu üzerine etkisi. Hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonunun kontrolünün bu geribildirim sistemlerinin yokluğunda yetersiz olduğuna dikkat ediniz. *(Dr. David B. Young'ın izniyle).*

sistemleri plazma ozmolaritesini oldukça sabit tutmaya yeterlidir. **Şekil 29-12**, normalin 6 katı kadar yüksek sodyum alımında bile, ADH ve susama mekanizmalarının her ikisinin de normal işlevlerini yaptıkları sürece, plazma sodyum konsantrasyonunun hemen hemen hiç değişmediğini göstermektedir.

ADH veya susama mekanizmasından biri çalışmadığı zaman, günlük zorunlu idrar hacmi ve solunum, terleme ve gastrointestinal yolla gerçekleşen su kaybını dengelemek için yeterli miktarda su alındığı sürece diğer mekanizma hücredışı ozmolarite ve sodyum konsantrasyonunu oldukça etkili bir şekilde kontrol edebilir. Ancak, eğer ADH ve susama mekanizmalarının her ikisi de aynı anda çalışmadıklarında, ne sodyum konsantrasyonu ne de ozmolarite uygun bir şekilde kontrol edilebilir; böylece, ADH-susama sistemini tümüyle engellendikten sonra sodyum alımı artırıldığında, plazma sodyum konsantrasyonunda oldukça büyük değişiklikler meydana gelir. ADH-susama mekanizmalarının yokluğunda, plazma sodyum konsantrasyonunu ve ozmolariteyi yeterince düzenleyebilecek başka hiçbir geribildirim mekanizması yoktur.

Hücredışı Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Anjiyotensin II ve Aldosteronun Rolü

Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteronun her ikisi de böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini düzenlemede önemli rol oynarlar. Sodyum alımı az olduğu



Şekil 29-13. Normal koşullarda (*kırmızı çizgi*) ve aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra (*mavi çizgi*) köpeklerde sodyum alımındaki büyük değişikliklerin hücredışı sodyum konsantrasyonu üzerine etkisi. Aldosteron geribildirim kontrolünün varlığında veya yokluğunda sodyum alımındaki büyük değişimlere rağmen sodyum konsantrasyonunun görece olarak sabit tutulduğuna dikkat ediniz. (*Dr. David B. Young'ın izniyle*)

zaman, bu hormonların artmış düzeyleri böbreklerden sodyum geriemilimini uyarır ve böylece sodyum alımı normalin yüzde 10'una kadar düşürülse bile büyük sodyum kayıpları önlenir. Bunun aksine, yüksek miktarda sodyum alındığında, bu hormonların yapımlarının azalması böbreklerden büyük miktarlarda sodyum atılmasına yol açar.

Böbreklerden sodyum atılmasını düzenlemede aldosteron ve anjiyotensin II'nin önemi nedeniyle, bu hormonların hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadıklarını düşünmek hatalıdır. Hücredışı sıvıdaki sodyum *miktarını* artırmalarına rağmen, anjiyotensin II ve aldosteron sodyum ile birlikte suyun geriemilimini artırarak hücredışı sıvı hacmini de artırırlar. Bu nedenle, *anjiyotensin II ve aldosteron, olağandışı koşullar dışında, sodyum konsantrasyonu üzerine çok az etkiye sahiptir.*

Hücredışı sıvının sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde aldosteronun nisbeten önemsiz oluşu **Şekil 29-13**'deki deneylerde gösterilmiştir. Bu şekil, altı kattan fazla sodyum alımı değişikliğinin plazma sodyum konsantrasyonu üzerine etkilerini iki koşulda göstermektedir: (1) Normal koşullar altında ve (2) adrenal bezler çıkartılarak aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra ve plazma seviyelerini aşağı ve yukarı değiştirmeyecek sabit bir hızla hayvanlara aldosteron infüze edilmesi halinde. Dikkat edilirse sodyum alımı altı kat arttığı zaman, plazma konsantrasyonu her iki durumda da sadece yüzde 1-2 kadar değişmiştir. Bu da, işlevsel aldosteron geribildirim sistemi olmasa bile plazma sodyum konsantrasyonunun oldukça iyi düzenlenebildiğine işaret eder. Deneyin aynısı anjiyotensin II yapımı engellendikten sonra tekrarlandığında da aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Anjiyotensin II ve aldosterondaki değişikliklerin plazma sodyum konsantrasyonu üzerine çok fazla etkisinin olmamasının başlıca iki sebebi vardır. Birincisi, yukarıda tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteron, böbrek tübüllerinde sodyumun ve suyun geri emiliminin her ikisini de artırır, fakat sodyum *konsantrasyonunda* çok az değişiklikle, hücredışı sıvı hacminde ve sodyum *miktarında* artışlara yol açar. İkincisi, ADH-susama mekanizması işlev yaptığı sürece, artmış plazma sodyum konsantrasyonuna doğru herhangi bir eğilim, plazma ADH salgılanmasında artışla veya su alımında artışla telafi edilir; bu da, hücredışı sıvısını normale doğru seyreltmeye yöneltir. ADH-susama sistemi, normal koşullar altında sodyum konsantrasyonunu düzenlemede anjiyotensin II ve aldosteron sistemlerinden çok daha üstündür. Aldosteronun aşırı yüksek düzeylerde olduğu *primer aldosteronizmli* hastalarda bile, plazma sodyum konsantrasyonu sadece normalin 3-5 mEq/L kadar üzerine çıkar.

Aldosteron salgılanmasının, adrenalektomi ya da Addison hastalığı (aldosteron salgılanması ağır şekilde bozulmuş veya hiç yoktur) nedeniyle hiç görülmediği koşullarda böbreklerden sodyum kaybı büyük ölçüde artar ve plazma sodyum konsantrasyonu bu nedenle düşer. Bunun nedenlerinden biri, büyük sodyum kayıplarının kardiyovasküler refleksler yoluyla susama mekanizmasını aktive eden ciddi hacim kayıplarına ve kan basıncı azalmalarına yol açmasıdır. Bu koşullar altında su alınmasında artış, vücut sıvı hacimlerindeki azalmayı en aza indirmeye yardım etse bile, plazma sodyum konsantrasyonunu daha da seyreltecektir.

Böylece, ADH-susama mekanizması sağlam olsa bile plazma sodyum konsantrasyonunu önemli oranda değiştirebilecek olağan dışı durumlar vardır. Buna rağmen, ADH-susama mekanizması hücredışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun kontrolünde vücuttaki en güçlü geribildirim sistemidir.

Hücredışı Sıvı Sodyum Konsantrasyonunun ve Hacminin Kontrolünde Tuz İştahı Mekanizması

Normal hücredışı sıvı hacminin ve sodyum konsantrasyonunun korunması, sodyum atılması ve sodyum alımı arasında bir dengeyi gerektirir. Modern toplumlarda, sodyum alımı hemen her zaman homeostaz için gerekenden daha fazladır. Gerçekte, insanlar normal olarak 10-20 mEq/gün sodyum alarak işlev ve canlılıklarını sürdürebilmelerine rağmen, hazır gıdalarla beslenen sanayileşmiş kültürlerde insanların ortalama sodyum alımı genel olarak 100-200 mEq/gün arasında değişir. Böylece, çoğu insan homeostaz için gerekenden çok daha fazla miktarlarda sodyum almaktadır. Yüksek miktarda aldığımız sodyumun, hipertansiyon gibi, belli bazı kardiyovasküler bozukluklara katkıda bulunabileceğine ilişkin kanıtlar vardır.

Tuz iştahı kısmen, insanların ve hayvanların tuza ihtiyacı olup olmadıklarına bakmaksızın, tuzu sevmeleri ve yemeleri gerçeğine dayanır. Vücutta sodyum azlığı olduğunda, davranışsal olarak tuz elde etmeye yönelik tuz gereksinimini düzenleyen bir mekanizma da vardır. Bu, doğal olarak düşük-sodyumlu yiyeceklerle beslenen otçul hayvanlar için özellikle önemlidir, fakat şiddetli tuz iştahı, örneğin Addison hastalığında olduğu gibi, aşırı sodyum yetersizliği bulunan

insanlarda da önemli olabilir. Bu örnekte, idrarla aşırı sodyum kaybına sebep olan aldosteron salgılanmasında bozukluk vardır ve bu da hücredışı sıvı hacminde ve sodyum konsantrasyonunda azalmaya yol açar; bu değişikliklerin her ikisi de tuz alma arzusuna neden olur.

Genel olarak, tuz iştahını artıran temel uyaranlar, sodyum eksikliği ile ilişkili olanlar ve dolaşım yetersizliğine bağlı olan kan hacmi veya kan basıncındaki azalmalardır.

Tuza karşı iştahın sinirsel mekanizması susama mekanizmasındakine benzer. Beyin AV3V bölgesindeki aynı nöron merkezlerinin bazıları hem susamaya ve hem de tuz iştahına katılırlar; çünkü hayvanlarda bu bölgenin lezyonları sıklıkla susama ve tuz iştahının her ikisini birden aynı anda etkiler. Ayrıca, kan basıncı düşüklüğü veya kan hacminde azalmayla ortaya çıkan dolaşım refleksleri hem susamayı hem de tuz iştahını aynı anda etkiler.

Kaynaklar

Agre P: The aquaporin water channels. Proc Am Thorac Soc 3:5, 2006.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci 9:519, 2008.

Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG: Age-associated abnormalities of water homeostasis. Endocrinol Metab Clin North Am 42:349, 2013.

Fenton RA: Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. Pflugers Arch 458:169, 2009.

Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. Physiol Rev 87:1083, 2007.

Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite. Exp Physiol 93:177, 2008.

Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. Kidney Int 83:563, 2013.

Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM: Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. Acta Physiol (Oxf) 207:212, 2013.

Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. Pflugers Arch 464:561, 2012.

Kortenoeven ML, Fenton RA: Renal aquaporins and water balance disorders. Biochim Biophys Acta 1840:1533, 2014.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. Physiol Rev 92:1813, 2012.

Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A: Role of vaptans in the management of hyponatremia. Am J Kidney Dis 62:364, 2013.

McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 19:1, 2004.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Pannabecker TL: Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R488, 2013.

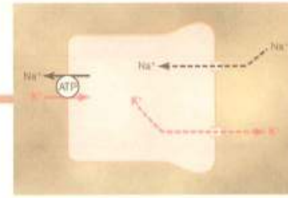
Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006.

Sands JM, Layton HE: The physiology of urinary concentration: an update. Semin Nephrol 29:178, 2009.

Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. Kidney Int 73:811, 2008.

Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305(7):R669, 2013.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 126(10 Suppl 1):S1, 2013.



Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Kan Hacmi ve Hücredışı Sıvı Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması

POTASYUMUN ATILMASI VE HÜCREDIŞI SIVIDA POTASYUM KONSANTRASYONUNUN DÜZENLENMESİ

Hücredışı sıvının potasyum konsantrasyonu normal olarak 4,2 mEq/L civarında, nadiren ±0,3 mEq/L'den daha fazla yükselme veya düşme göstererek hassas bir şekilde düzenlenir. Bu hassas kontrol, hücre işlevlerinin çoğunun hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere duyarlı olması nedeniyle gereklidir. Örneğin, plazma potasyum konsantrasyonunda sadece 3-4 mEq/L'lik bir artış kalp aritmilerine sebep olabilir ve daha yüksek potasyum konsantrasyonları kalbin fibrilasyonuna ya da durmasına yol açabilir.

Hücredışı potasyum konsantrasyonunu düzenlemede özel bir güçlük, toplam vücut potasyumunun yüzde 98'inden fazlasının hücrelerin içinde ve sadece yüzde 2'sinin hücredışı sıvıda bulunmasıdır (**Şekil 30-1**). Yaklaşık 28 litre hücreiçi sıvıya (vücut ağırlığının yüzde 40'ı) ve 14 litre hücredışı sıvıya (vücut ağırlığının yüzde 20'si) sahip 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde, 3920 mEq kadar potasyum hücrelerin içinde ve sadece 59 mEq kadar potasyum hücredışı sıvıda bulunur. Potasyum içeren bir öğün yemek genellikle 50 mEq kadar ve günlük alım sıklıkla 50-200 mEq/gün arasında potasyum içerir. Bu nedenle, alınan potasyumun hücredışı sıvıdan hızla atılmasındaki yetersizlik yaşamı tehdit eden *hiperkalemiye* (plazma potasyum konsantrasyonunda artma) yol açabilir. Bunun gibi, çabuk ve uygun kompanse edici cevapların yokluğunda, hücredışı sıvıdan küçük bir potasyum kaybı, şiddetli *hipokalemiye* (düşük plazma potasyum konsantrasyonuna) yol açabilir.

Potasyum dengesi temel olarak, böbrek yoluyla atılmaya bağlıdır, çünkü feçes ile atılan miktar, potasyum alımının sadece yüzde 5-10'u kadarıdır. Böylece, normal potasyum dengesinin korunması, diğer elektrolitlerin çoğu için de geçerli olduğu gibi, alımdaki geniş değişimlere yanıt olarak böbreklerin potasyum atılmasının hızla ve hassas bir şekilde ayarlanmasını gerektirir.

Hücredışı ve hücreiçi bölmeler arasında potasyum dağılımının kontrolü de potasyum homeostazında önemli rol oynar. Toplam vücut potasyumunun yüzde 98'inden fazlası hücrenin içinde bulunduğuna göre, hücreler hiperkalemide hücredışı fazla potasyum için taşma bölgesi ve hipokalemide potasyum kaynağı olarak görev görürler. Dolayısıyla, potasyumun hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmeleri arasında yeniden dağılımı, hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere karşı ilk savunma hattını oluşturur.

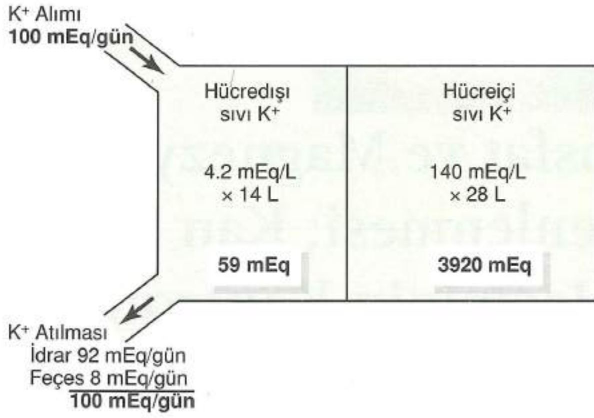
VÜCUTTA POTASYUM DAĞILIMININ DÜZENLENMESİ

Normal gıda alımını takiben, alınan potasyumun hücrenin içine hızla hareket etmemesi halinde hücredışı potasyum konsantrasyonu ölümcül bir düzeye yükselirdi. Örneğin, 40 mEq potasyumun (sebze ve meyveden zengin bir öğünde bulunan miktar) 14 litrelik hücredışı sıvı hacmine emilerek alınması, eğer tüm potasyum hücredışı bölmede kalsaydı, plazma potasyum konsantrasyonunu 2,9 mEq/L kadar artırırdı. Neyse ki, besinle alınan potasyumun çoğu böbreklerin fazlasını uzaklaştırma hızı kadar bir hızla hücre içine hareket eder. **Tablo 30-1**, potasyumun hücreiçi ve hücredışı bölmeler arasındaki dağılımını etkileyen faktörlerin bir kısmını özetlemektedir.

İnsülin Hücrelerin İçine Potasyum Alımını Uyarır. Yemek sonrası potasyumun hücreye alımını artıran en önemli faktörlerden biri insülindir. Diabetes mellitusa bağlı insülin yetersizliği olan kişilerde besin alımını takiben plazma potasyum düzeyinde görülen artış normale göre daha yüksektir. İnsülin enjeksiyonu ise hiperkalemiyi düzeltmeye yardım edebilir.

Aldosteron Hücrelerin İçine Potasyum Alımını Artırır. Artmış potasyum alımı aldosteron salgılanmasını da uyarır, aldosteron da hücrenin potasyum alımını artırır. Aşırı aldosteron salgılanması (Conn sendromu) kısmen hücredışı potasyumun hücre içine girmesine bağlı olarak neredeyse değişmez bir şekilde hipokalemi ile birlikte görülür. Bunun tersine, aldosteron yapımında eksiklik olan hastalarda (Addison hastalığı), genellikle potasyumun hücredışı aralıkta birikimine ve potasyumun böbrekte tutulmasına bağlı olarak klinik olarak önemli derecede hiperkalemi vardır.

β-Adrenerjik Uyarı Potasyumun Hücresel Alımını Artırır. Katekolaminlerin, özellikle epinefrinin salgı-



Şekil 30-1. Normal potasyum alımı, vücut sıvılarında potasyum dağılımı ve vücuttan potasyumun atılması.

Tablo 30-1 Hücreiçi ve Hücredışı Arasında Potasyum Dağılımını Değiştirebilen Faktörler

K^+'u hücreiçine kaydıran faktörler (Hücredışı [K^+]'u azaltan)	K^+'u hücredışına kaydıran faktörler (Hücredışı [K^+]'u artıran)
İnsülin	İnsülin yetersizliği (diabetes mellitus)
Aldosteron	Aldosteron yetersizliği (Addison hastalığı)
β-adrenerjik uyarılma	β-adrenerjik blokaj
Alkaloz	Asidoz
	Hücre lizisi
	Şiddetli egzersiz
	Artmış hücredışı sıvı ozmolaritesi

lanmasındaki artış daha çok β_2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla potasyumun hücredışı sıvıdan hücreiçi sıvıya hareketine yol açabilir. Hipertansiyonun β-adrenerjik reseptör blokerleri ile, örneğin propranolol ile tedavisi potasyumun hücre dışına hareketine yol açar ve hiperkalemiye doğru bir yatkınlık yaratır.

Asit-Baz Bozuklukları Potasyum Dağılımında Değişikliklere Yol Açabilir. Metabolik asidoz kısmen hücrelerden potasyum kaybına yol açarak hücredışı potasyum konsantrasyonunu artırır; buna karşılık metabolik alkaloz hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunu azaltır. Hidrojen iyon konsantrasyonunun potasyumun iç dağılımına etkisinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamadığı halde, artmış hidrojen iyonu konsantrasyonunun bir etkisi sodyum-potasyum trifosfataz (ATPaz) pompasının aktivitesini azaltmaktır. Bu da, hücresel potasyum alımını azaltarak hücredışı potasyum konsantrasyonunu yükseltir.

Hücre Lizisi Hücredışı Potasyum Konsantrasyonunun Artmasına Yol Açar. Hücreler hasarlandıkça, hücre içindeki yüksek miktarlardaki potasyum hücredışı bölmeye serbestlenir. Bu durum, şiddetli kas hasarında ya da eritrosit lizisinde olduğu gibi, yüksek oranlarda doku hasarı olduğunda, belirgin bir hiperkalemiye yol açabilir.

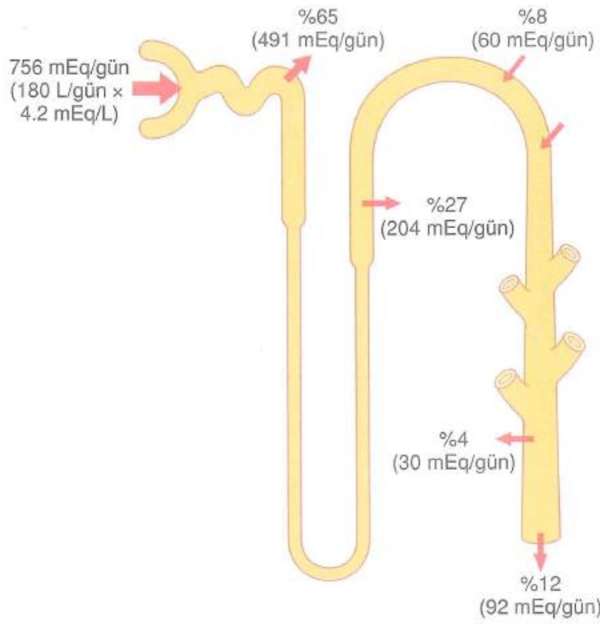
Ağır Egzersiz İskelet Kasından Potasyum Serbestlenmesine Yol Açarak Hiperkalemiye Neden Olabilir. Uzun süreli egzersizde iskelet kasından hücredışı sıvıya potasyum serbestlenir. Genellikle hiperkalemi hafiftir, fakat β-adrenerjik blokerlerle tedavi edilen hastalarda veya insülin eksikliği olanlarda ağır egzersizden sonra hiperkalemi klinik olarak belirgin hale gelebilir. Nadir durumlarda, egzersiz sonrası hiperkalemi kardiyak toksisiteye yol açabilecek kadar şiddetli olabilir.

Artmış Hücredışı Sıvı Ozmolaritesi Potasyumun Hücrelerden Hücredışı Sıvıya Geçişine Yol Açar. Artmış hücredışı sıvı ozmolaritesi suyun hücre dışına ozmotik akımına yol açar. Hücresel dehidratasyon hücreiçi potasyum düzeyini artırarak hücre dışına potasyum difüzyonunda ve hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artışa neden olur. Azalmış hücredışı sıvı ozmolaritesi zıt etkiye sahiptir.

BÖBREKTEN POTASYUMUN ATILMASINA GENEL BAKIŞ

Böbrekten potasyumun atılması üç işlemin toplamı tarafından belirlenir: (1) potasyum filtrasyonunun hızı (GFR ile plazma potasyum konsantrasyonun çarpımı) (2) tübüllerde potasyum geriemiliminin hızı ve (3) tübüllerde potasyum sekresyonunun hızı. Potasyum filtrasyonunun normal hızı yaklaşık 756 mEq/gün'dür (GFR değeri olan 180 L/gün ile plazma potasyum değeri olan 4,2 mEq/L'nin çarpımı); bu filtrasyon hızı sağlıklı bir insanda daha önceden tartışıldığı gibi, GFR otoregülasyon mekanizmaları nedeniyle nispeten sabittir ve plazma potasyum konsantrasyonu hassas olarak düzenlenir. Bazı böbrek hastalıklarında GFR'deki ileri derecede azalmalar, ciddi potasyum birikimine ve hiperkalemiye neden olabilir.

Şekil 30-2, normal şartlar altında potasyumun tübüldeki işlenmesini özetlemektedir. Filtre edilen potasyumun yaklaşık yüzde 65'i proksimal tübülde geriemilir. Filtre edilen potasyumun yüzde 25-30'u, sodyum ve klorür ile aktif olarak birlikte taşındığı Henle kıvrımının özellikle çıkan kalın kolunda geriemilir. Proksimal tübül ve Henle kıvrımında filtre edilen potasyum yükünün nispeten sabit bir fraksiyonu geriemilir. Bu bölümlerde potasyumun geriemilimindeki değişiklikler, potasyum atılmasını etkileyebilir, fakat potasyum atılmasındaki günlük değişiklikler, proksimal tübül ya da Henle kıvrımındaki

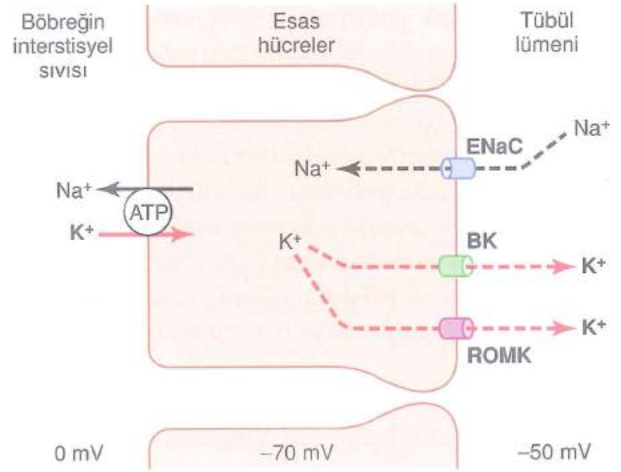


Şekil 30-2. Böbrek tübüllerinde potasyum geriemilim ve sekresyon bölgeleri. Potasyum proksimal tübülde ve Henle kıvrımının çıkan kolunda geriemilir; filtre edilen yükün sadece %8 kadarı distal tübüle ulaşır. Distal tübülün son kısmı ve toplayıcı kanalların esas hücrelerinden sekresyona uğrayan potasyum bu miktara eklenir, ama interkale hücrelerden bir miktar ilave geriemilim vardır. Dolayısıyla günlük atılan miktar glomerül kapillerlerinden filtre edilen potasyumun %12'si kadardır. Yüzde oranlar filtre edilen yükün ne kadarının farklı tübüler geriemilime veya sekresyona uğradığını göstermektedir.

geriemilim değişikliklerine bağlı değildir. Toplayıcı tübüller ve toplayıcı kanallarda da bir miktar potasyum geri emilimi vardır. Nefronun bu bölgelerinde geri emilen miktar, potasyum alımına bağlı olarak değişebilir.

Atılan Potasyum Miktarındaki Günlük Değişimin Çoğu Distal ve Toplayıcı Tübüllerde Potasyum Sekresyonundaki Değişikliklere Bağlıdır. Potasyum atılmasını düzenlemede en önemli bölümler, distal tübüllerin son kısmındaki ve korteksteki toplayıcı tübüllerin esas hücreleridir. Bu tübül bölümlerinde, vücut ihtiyaçlarına bağlı olarak potasyum bazen geriemilir, bazen sekresyona uğrar. 100 mEq/gün olan normal potasyum alımında, böbrekler yaklaşık 92 mEq/gün potasyum atmak zorundadır (kalan 8 mEq feçesle kaybedilir). Atılan potasyumun çoğu, yaklaşık 60 mEq/gün civarındaki miktar distal ve toplayıcı tübüllerin içine sekresyona uğrar.

Yüksek miktarda potasyum alımlarında, gerekli olan ilave potasyumun atılması distal ve toplayıcı tübüller içine potasyum sekresyonunu artırarak sağlanır. Gerçekte, oldukça yüksek potasyumlu diyetlerde, potasyumun atılma hızı glomerül filtratındaki potasyum miktarını aşabilir. Bu durum, potasyum sekresyonu için güçlü bir mekanizmanın varlığını gösterir.



Şekil 30-3. Distal tübül son kısmı ve toplayıcı kanalların esas hücrelerinde potasyum sekresyonu ve sodyum geriemiliminin mekanizması. BK, "büyük" potasyum kanalı; ENaC, epitel sodyum kanalı; ROMK, böbrek dış medulla potasyum kanalı.

Potasyum alımı normalin altına düştüğü zaman, distal ve toplayıcı tübüllerdeki potasyum sekresyon hızı azalır ve idrarla atılan potasyum miktarı da azalır. Nefronun distal bölümlerindeki interkale hücreler tarafından potasyum geriemiliminde de artma vardır ve potasyum atılması glomerül filtratındaki potasyumun yüzde 1'inden daha alt seviyelere kadar düşer (10 mEq/gün'den daha az). Bu seviyelerin altındaki potasyum alımlarında, ileri derecede hipokalemi gelişebilir.

Böylece, potasyum atılmasının günlük düzenlenmesi vücudun ihtiyaçlarına bağlı olarak, potasyumun ya geriemilime ya da sekresyona uğradığı yer olan distal tübülün son bölümlerinde ve korteksteki toplayıcı tübüllerde gerçekleştirilir. Bundan sonraki bölümde, potasyum sekresyonunun temel mekanizmalarını ve bu işlemi düzenleyen faktörleri inceleyeceğiz.

DİSTAL TÜBÜLLERİN SON BÖLÜMLERİ VE KORTEKSTEKİ TOPLAYICI TÜBÜLLERİN ESAS HÜCRELERİNDE POTASYUM SEKRESYONU

Distal tübüllerin son bölümleri ve korteksteki toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonu yapan hücreler *esas hücreler* olarak adlandırılır ve bu bölgelerdeki epitel hücrelerin çoğunluğunu oluştururlar. **Şekil 30-3**, esas hücreler tarafından potasyum sekresyonunun temel hücresel mekanizmalarını göstermektedir.

Kandan tübül lümeni içine potasyum sekresyonu iki aşamalı bir işlemdir. Hücrenin bazolateral zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının interstisyumdan hücre içine potasyumu almasıyla başlar. Bu pompa, sodyumu hücre dışına, interstisyuma gönderirken, aynı zamanda potasyumu hücre içine alır.

İşlemin ikinci basamağı, potasyumun hücre içinden tübül sıvısı içine pasif difüzyonudur. Sodyum-potasyum ATPaz pompası, yüksek bir hücre içi potasyum konsant-

rasyonu yaratarak potasyumun hücreden tübül lümeni içine pasif difüzyonu için itici bir güç sağlar. Esas hücrelerin lümen tarafındaki zarı potasyuma oldukça geçirgendir. Bu yüksek geçirgenliğin nedeni de, özellikle potasyum iyonlarına geçirgen özel iki tip kanalın varlığıdır: (1) *böbreğin dış medulla potasyum* (ROMK) kanalları, ve (2) yüksek geçirgen" *büyük" potasyum kanalları*. Böbrekten yeterli miktarda potasyum atılması için her iki tip kanalın varlığı gereklidir ve yüksek potasyum alımı sırasında lümen tarafındaki zarda miktarları artmaktadır.

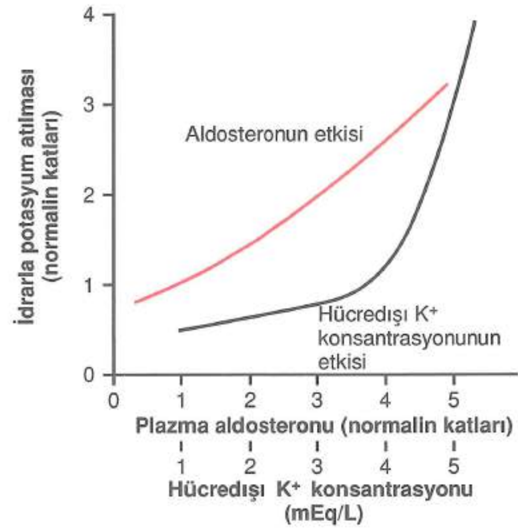
Esas Hücreler Tarafından Potasyum Sekresyonunun Kontrolü. Distal tübülün son bölümleri ve korteksteki toplayıcı tübüllerin esas hücreleri tarafından potasyum sekresyonunu kontrol eden başlıca faktörler (1) sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesi, (2) kandan tübül lümenine potasyum sekresyonu için elektrokimyasal fark ve (3) lümen tarafındaki zarın potasyuma geçirgenliğidir. Potasyum sekresyonunun bu üç belirleyicisi de aşağıda tartışılan faktörler tarafından düzenlenir.

İnterkale Hücreler Potasyum Geriemilimi ve Sekresyonu Yapabilir. Ciddi potasyum eksikliği olduğu durumlarda, distal tübülün son bölümlerinde ve toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonu durur ve aslında net bir potasyum geriemilimi gerçekleşir. Bu geri emilim tip A *interkale hücreler* yoluyla gerçekleşir. Bu geriemilim işlemi tümüyle anlaşılmamıştır ancak lümen tarafındaki zarda bulunan bir *hidrojen-potasyum ATPaz* taşınma mekanizmasının katkısı olduğuna inanılmaktadır (bkz. Bölüm 28, **Şekil 28-13**). Bu taşıyıcı, tübül lümeni içine sekresyona uğrayan hidrojene karşılık potasyumu geriemilimle alır ve daha sonra potasyum hücrenin bazolateral zarından geçerek kana difüze olur. Bu taşıyıcı, hücredışı sıvı potasyum eksikliğinde potasyum geriemilimi için gereklidir; fakat normal koşullar altında, bu yol potasyum atılmasının kontrolünde küçük bir role sahiptir.

Vücut sıvılarında aşırı potasyum varlığında, distal tübülün son kısmı ve toplayıcı kanallardaki *tip B interkale hücreler* tübül lümenine aktif olarak potasyum sekresyonu yapar ve tip A hücrelere zıt fonksiyonlara sahiptirler (bkz. Bölüm 28, **Şekil 28-13**). Potasyum, bazolateral zardaki bir hidrojen-potasyum ATPaz pompası tarafından tip B interkale hücrelerin içine pompalanır ve daha sonra potasyum kanallarından tübül lümenine difüzyonla girer.

POTASYUM SEKRESYONUNU DÜZENLEYEN BAŞLICA FAKTÖRLERİN ÖZETİ

Potasyum atılmasının normal düzenlenmesi, distal tübülün ve toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinde gerçekleşen potasyum sekresyonundaki değişikliklere bağlı olduğu için, bu hücrelerden sekresyonu etkileyen başlıca faktörleri tartışacağız. Esas hücrelerden potasyum sekresyonunu *uyaran* en önemli faktörler şunlardır: (1) hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artma, (2) aldosteron artışı ve (3) tübüldeki akım hızında artma.



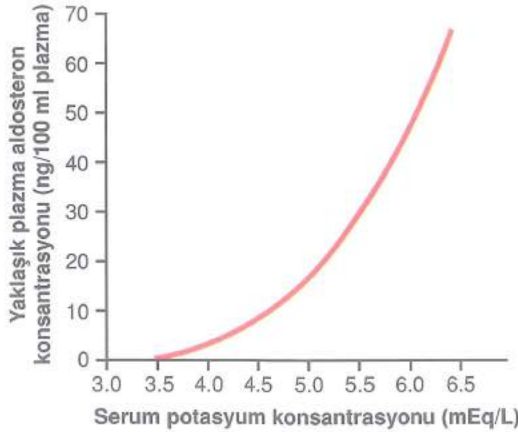
Şekil 30-4. Plazma aldosteron konsantrasyonu (*kırmızı çizgi*) ve hücredışı potasyum iyon konsantrasyonunun (*siyah çizgi*) idrarla potasyum atılma hızı üzerine etkisi. Bu faktörler kortikal toplayıcı tübüllerin esas hücreleri tarafından potasyum sekresyonunu uyarırlar. *(Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983'deki verilerden elde edilmiştir.)*

Potasyum sekresyonunu *azaltan* bir faktör ise, hidrojen iyonunun konsantrasyonunda artmadır (asidoz).

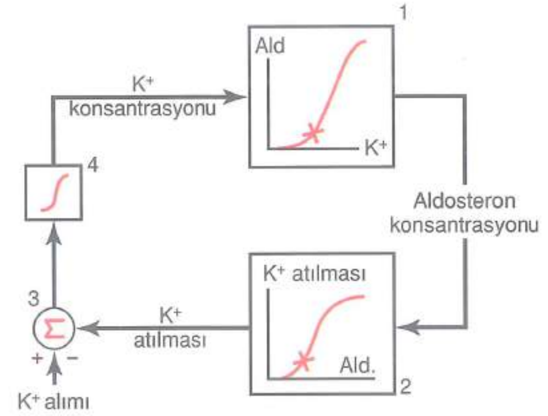
Artmış Hücredışı Sıvı Potasyum Konsantrasyonu Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Distal tübülün son bölümlerinde ve korteksteki toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyon hızı, doğrudan artmış hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonu tarafından uyarılır ve **Şekil 30-4**'de gösterildiği gibi potasyum atılmasında bir artışa yol açar. Bu etki özellikle hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonu yaklaşık 4,1 mEq/L'nin üzerine yükseldiği zaman daha belirgindir. Bu nedenle, artmış plazma potasyum konsantrasyonu, potasyum sekresyonunu artırmak ve hücredışı sıvı potasyum iyon konsantrasyonunu düzenlemek için en önemli mekanizmalardan biri olarak hizmet eder.

Besinle potasyum alımında artma ve hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artma potasyum sekresyonunu dört mekanizma ile artırır:

1. Hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artış sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarır; böylece bazolateral zardan potasyum alımı artar. Bu da potasyumun lümen tarafındaki zardan tübül içine difüzyonuna neden olan hücreiçi potasyum iyon konsantrasyonunu artırır.
2. Artmış hücredışı potasyum konsantrasyonu böbrek interstisyel sıvısından epitel hücresi içine po-



Şekil 30-5. Hücredışı sıvı potasyum iyon konsantrasyonunun plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkisi. Potasyum konsantrasyonundaki küçük değişikliklerin aldosteron konsantrasyonunda büyük değişikliklere neden olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 30-6. Hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunun aldosteron (*Ald*) tarafından kontrolünde temel geribildirim mekanizması.

tasyum farkını artırır; bu da potasyum iyonlarının hücre içinden bazolateral zara doğru geriye sızmasını azaltır.

3. Artmış potasyum alımı, potasyum kanallarının sentezini ve sitozolden lümen tarafındaki zara göçünü artırır, ki bu da potasyumun zardan difüzyonunu kolaylaştırır.
4. Artmış potasyum konsantrasyonu adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyararak, bundan sonraki bölümde tartışıldığı gibi, potasyum sekresyonunu daha fazla uyarır.

Aldosteron Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Aldosteron, distal tübülün son bölümleri ve toplayıcı kanallardaki esas hücreler tarafından sodyum iyonlarının aktif geriemilimini uyarır (bkz. Bölüm 28). Bu etki, sodyumu hücrenin bazolateral zarından dışarıya ve böbrek interstisyal sıvısı içine, aynı zamanda potasyumu hücre içine pompalayan sodyum-potasyum ATPaz pompası aracılığıyla olur. Böylece, aldosteron da esas hücrelerin potasyum sekresyon hızını kontrolde güçlü bir etkiye sahiptir.

Aldosteronun ikinci etkisi, lümen tarafındaki zarda potasyum kanal sayısını artırmak ve bu yolla potasyuma olan geçirgenliğini artırarak aldosteronun potasyum sekresyonunu uyarıcı etkisini güçlendirmektir. Bu nedenle, **Şekil 30-4**'de gösterildiği gibi, aldosteron, potasyum atılmasını artıran güçlü bir etkiye sahiptir.

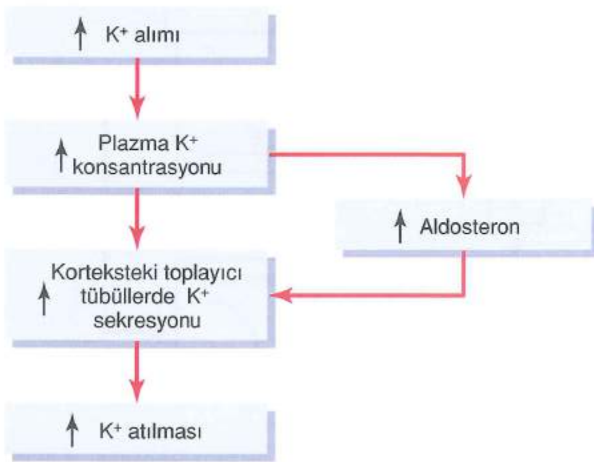
Artmış Hücredışı Potasyum İyon Konsantrasyonu Aldosteron Sekresyonunu Uyarır. Negatif geribildirim kontrol sistemlerinde, kontrol edilen faktör genellikle kontrolü yapan üzerine bir geribildirim etkisine sahiptir. Aldosteron-potasyum kontrol sisteminde, adrenal bezden aldosteron sekresyon hızı, hücredışı sıvı potasyum iyon konsantrasyonu ile güçlü bir şekilde kontrol edilir. **Şekil 30-5**, plazma potasyum konsantrasyonunda 3 mEq/L kadar bir artışın plazma aldosteron konsantrasyonunu yaklaşık 0'dan 60 ng/100 ml'ye kadar artırabildiğini göstermektedir; bu hemen hemen normal konsantrasyonun 10 katıdır.

Aldosteron sekresyonunu uyaran potasyum iyon konsantrasyonunun etkisi **Şekil 30-6**'da gösterildiği gibi, potasyum atılmasını düzenleyen güçlü bir geribildirim sisteminin parçasıdır. Bu geribildirim sisteminde, plazma potasyum konsantrasyonundaki artış aldosteron sekresyonunu uyarır ve kandaki aldosteron seviyesi artar (Blok 1). Kanın aldosteron seviyesindeki artış, böbreklerde potasyum atılmasında önemli bir artışa neden olur (Blok 2). Artmış potasyum atılması hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunu tekrar normale doğru düşürür (Blok 3 ve 4). Böylece, potasyum alımı arttığı zaman, bu geribildirim mekanizması, artmış hücredışı potasyum konsantrasyonunun doğrudan etkisiyle sinerjistik olarak potasyum atılmasını yükseltir (**Şekil 30-7**).

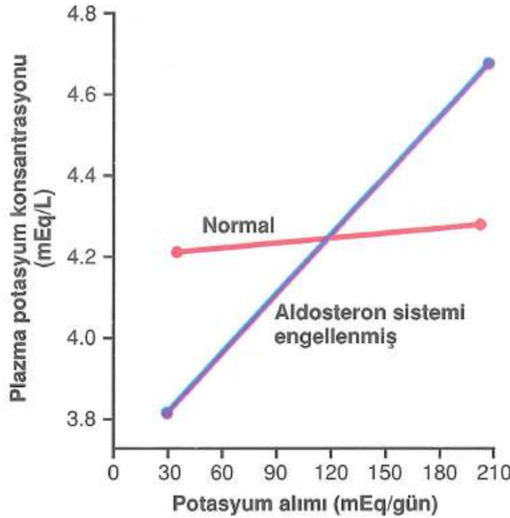
Aldosteron Geribildirim Sisteminin Engellenmesi Potasyum Konsantrasyonunun Kontrolünü Önemli Ölçüde Bozar. Addison hastalığı olan hastalarda görüldüğü gibi, aldosteron salgılanmasının yokluğunda, potasyum sekresyonu bozulur; böylece hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonu tehlikeli derecede yüksek seviyelere çıkar. Bunun aksine, aşırı aldosteron salgılanmasında (primer aldosteronizm), potasyum sekresyonu büyük ölçüde artar. Bu durum böbreklerden potasyum kaybına neden olur ve böylece hipokalemiye yol açar.

Aldosteron, böbrek potasyum sekresyonu üzerine olan uyarıcı etkisine ilaveten potasyumun hücreler tarafından alınmasını da artırarak önceden tartıştığımız gibi güçlü aldosteron-potasyum geribildirim sistemine katkıda bulunur.

Potasyum konsantrasyonunu kontrol eden aldosteron geribildirim sisteminin sayısal açıdan özel önemi **Şekil 30-8**'de gösterilmiştir. Bu deneyde, köpeklerde potasyum alımı iki durumda hemen hemen yedi kat artırılmıştır: (1) Normal koşullar altında ve (2) aldosteron geribildirim



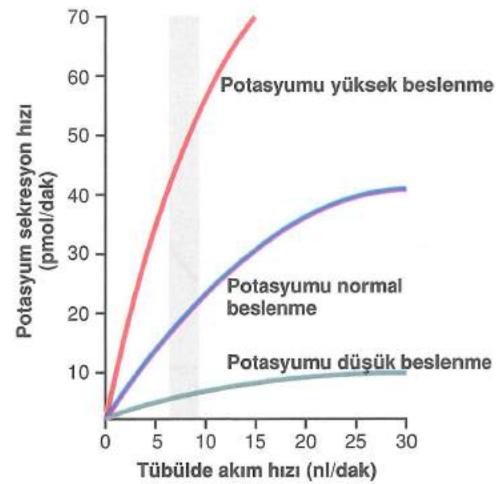
Şekil 30-7. Yüksek potasyum alımına bağlı potasyum atılmasındaki artışın başlıca mekanizmaları. Plazma potasyum konsantrasyonunun artmasının doğrudan kortikal toplayıcı kanallarda potasyum sekresyonunu yükselttiğine ve dolaylı olarak plazma aldosteron konsantrasyonunu yükselterek potasyum sekresyonunu artırdığına dikkat ediniz.



Şekil 30-7. Normal koşullar altında (*kırmızı çizgi*) ve aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra (*mavi çizgi*) hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonu üzerine potasyum alımındaki büyük değişikliklerin etkisi. Aldosteron sistemi engellendikten sonra, potasyum konsantrasyonu düzenlenmesinin büyük ölçüde bozulduğuna dikkat ediniz. *(Dr. David B. Young'ın izniyle.)*

sistemi engellendikten sonra. Bunun için, hayvanların adrenal bezleri çıkartılıp, yemekle alınan potasyumda oluşabilecek değişimlere karşın plazma aldosteron düzeyini normal tutacak sabit bir hızda aldosteron infüzyonu yapılmıştır.

Normal hayvanlarda, potasyum alımında yedi katlık bir artışın potasyum konsantrasyonunda sadece, 4,2'den 4,3 mEq/L'ye hafif bir artışa neden olduğuna dikkat ediniz. Böylece, aldosteron geribildirim sistemi normal işlev gördüğü zaman, potasyum konsantrasyonu potasyum alımındaki büyük değişikliklere rağmen, hassas bir şekilde kontrol edilir.



Şekil 30-9. Kortikal toplayıcı tübüllerdeki akım hızı ve potasyum sekresyonu arasındaki ilişki ve potasyum alımındaki değişikliklerin etkisi. Diyetle yüksek potasyum alımının artan tübül akım hızının potasyum sekresyonunu artırıcı etkisini büyük ölçüde güçlendirdiğine dikkat ediniz. *(Veriler Malnic G, Berliner RW, Giebisch G. Am J Physiol 256: F932.1989'dan alınmıştır)*

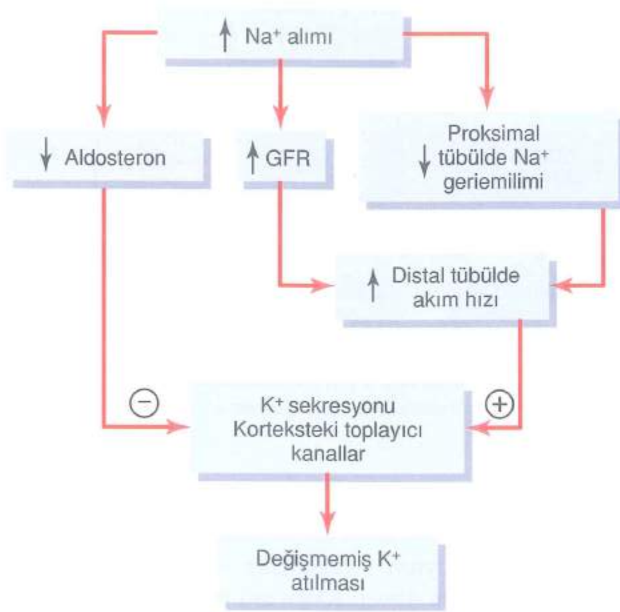
Aldosteron geribildirim sistemi engellendiği zaman, potasyum alımındaki aynı düzeydeki artışlar potasyum konsantrasyonunda çok daha büyük bir artışa, 3,8'den yaklaşık 4,7 mEq/L'ye yükselmeye neden olur. Dolayısıyla aldosteron geribildirim sistemi engellendiği zaman, potasyum konsantrasyonunun kontrolü büyük oranda bozulur. Potasyum düzenlenmesinin benzer bir bozukluğu, Addison Hastalığı (aldosteron azlığı) ya da primer aldosteronizmli (aldosteron fazlalığı) hastalarda olduğu gibi, aldosteron geribildirim sistemleri çok zayıf işlev yapan insanlarda gözlenir.

Distal Tübülün Akım Hızında Artma Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Diüretik ilaç tedavisi, fazla miktarda sodyum alınması veya hacim artışında olduğu gibi, distal tübülün akım hızında artış potasyum sekresyonunu uyarır (**Şekil 30-9**). Bunun aksine, sodyum eksikliğinde olduğu gibi, distal tübülün akım hızında bir azalma potasyum sekresyonunu düşürür.

Tübül akım hızının distal ve toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonu üzerine etkisi potasyum alımı tarafından çok fazla etkilenmektedir. Potasyum alımı fazla olduğunda, artmış tübül akım hızı, potasyum alımının az olduğu duruma göre potasyum sekresyonunu uyarmada daha büyük bir etkiye sahiptir (**Şekil 30-9**).

Yüksek hacme bağlı artmış akım hızı potasyum sekresyonunu iki etki ile artırır:

1. Potasyumun tübül sıvısı içine sekresyonu, lümendeki potasyum konsantrasyonunu artırır ve bu yolla lümen tarafındaki zardan potasyum difüzyonunu sürdüren kuvvet azalır. Tübül akım hızı arttığında, sekresyona uğrayan potasyum sürekli



Şekil 30-10. Yüksek sodyum alımının böbrekten potasyum atılması üzerine etkisi. Yüksek sodyum içeren diyetin plazma aldosteron düzeyini düşürerek etki ettiğine, bunun da korteksteki toplayıcı kanallar tarafından potasyum sekresyonunu düşürmeye çalıştığına dikkat ediniz. Ancak, yüksek sodyum diyeti eşzamanlı olarak korteksteki toplayıcı kanala sıvının iletilmesini artırarak potasyum sekresyonunu da artırmaya çalışır. Yüksek sodyum diyetinin birbirine zıt etkileri dengelenir ve sonuçta potasyum atılmasında çok az değişiklik olur.

olarak tübül boyunca uzaklaştırıldığı için tübül potasyum konsantrasyonunda artış aza indirilir ve net potasyum sekresyonu artar.

2. Yüksek tübül akım hızı, lümen tarafındaki zarda bulunan yüksek geçirgenliğe sahip BK kanallarının sayısını da artırır. BK kanalları normalde aktif olmamalarına rağmen, akım hızındaki artışa cevap olarak aktif hale gelirler. Böylece potasyumun lümen tarafındaki zardan geçişini önemli ölçüde artırırlar.

Artmış tübül akım hızının etkisi, özellikle sodyum alımındaki değişiklikler sırasında, normal potasyum atılmasını korumaya yardım etmede önemlidir. Örneğin, yüksek sodyum alımında, aldosteron sekresyonu azalır, bu potasyum sekresyon hızını azaltır ve potasyumun idrarla atılması azalır. Ancak, daha önceki paragrafta tartışıldığı gibi, yüksek sodyum alımında ortaya çıkan distal tübüldeki akım hızının yüksekliği, potasyum sekresyonunun artmasına yol açar (**Şekil 30-10**). Böylece, yüksek sodyum alımının iki etkisi yani, aldosteron salgılanmasında azalma ve yüksek tübül akım hızı birbirini zıt etkiler; böylece, potasyum atılmasında çok az bir değişiklik olur. Benzer şekilde, düşük sodyum alımında, aldosteron sekresyonunda artma ve tübül akım hızında azalmanın potasyum sekresyonu üzerine zıt etkilerinin birbirini dengelemesi sonucu potasyum atılması çok az değişir.

Akut Asidoz Potasyum Sekresyonunu Azaltır. Hücredışı sıvının hidrojen iyon konsantrasyonundaki akut artışlar (asidoz) potasyum sekresyonunu düşürürken, azalmış hidrojen iyon konsantrasyonu (alkaloz) potasyum sekresyonunu artırır. Artmış hidrojen iyon konsantrasyonunun potasyum sekresyonunu inhibe etmesinin başlıca mekanizması sodyum-potasyum ATPaz pompa aktivitesini azaltmasıdır. Bu da hücreiçi potasyum konsantrasyonunu azaltır ve sonuçta lümen tarafındaki zardan tübül içine potasyumun pasif difüzyonu azalır. Asidoz lümen tarafındaki zarda bulunan potasyum kanallarının sayısını da azaltabilir.

Birkaç günden daha uzun süren asidozda idrarla potasyum atılmasında bir artma vardır. Bu etkinin mekanizması kısmen, kronik asidozun proksimal tübülde sodyum klorür ve su geriemilimini inhibe etmesidir; bu durum distalde hacmi artırır ve bu yolla potasyum sekresyonu uyarılır. Bu etki hidrojen iyonlarının sodyum-potasyum ATPaz pompası üzerindeki inhibitör etkisine baskın bir etkidir. *Böylece, kronik asidoz potasyum kaybına yol açarken, akut asidoz potasyum atılmasını azaltır.*

Yüksek Potasyumlu ve Düşük Sodyumlu Beslenmenin Yararlı Etkileri

Tipik modern diyetle karşılaştırıldığında, insanlık tarihinin büyük bir kısmında tipik bir diyet düşük sodyum ve yüksek potasyum içermekteydi. Kuzey Brezilya'nın Amazon ormanlarında yaşayan Yanomamo kabilesi gibi endüstrileşmemiş izole topluluklarda, sodyum alımı belki 10-20 mmol/gün kadar düşük iken, potasyum alımı 200 mmol/gün kadar yüksek olabilmektedir. Bu onların hiç işlemden geçirilmemiş besinler ve çok miktarda sebze ve meyve içeren diyetle beslenmelerine bağlıdır. Bu tip diyetle beslenen topluluklarda tipik olarak kardiyovasküler hastalıklar ve yaşa bağlı kan basıncı artışları görülmez.

Endüstrileşme ve sıklıkla yüksek sodyum ve düşük potasyum içerikli işlenmiş besinlerin tüketimindeki artış, dramatik biçimde potasyum alımında düşmeye ve sodyum alımında yükselmeye yol açmıştır. Endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, sodyum alımı ortalama 140-180 mmol/gün iken potasyum tüketimi ortalama yalnızca 30-70 mmol/gün'dür.

Deneysel ve klinik çalışmalar, yüksek sodyum ve düşük potasyum alımının hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları riskini artırdığını göstermektedir. Ancak potasyumdan zengin beslenmenin kan basıncını, inme, koroner arter hastalığı ve böbrek hastalıkları riskini azaltarak ve yüksek sodyumlu beslenmenin istenmeyen etkilerinden koruması mümkün gibi gözükmektedir. Artmış potasyum alımının yararlı etkileri özellikle düşük sodyum diyeti ile birlikte olduğunda belirgindir.

Çeşitli uluslararası organizasyonlar tarafından yayınlanmış beslenme reçeteleri, sağlıklı yetişkin bir kişi için 65 mmol/gün (1,5 g/gün sodyum veya 3,8 g/gün sodyum klorüre karşılık gelmektedir) civarında düşük sodyum klorür alımını önerirken potasyum alımını 120 mmol/gün'e (4,7 g/gün) kadar artırılmasını önermektedir.

BÖBREKTEN KALSİYUM ATILMASININ VE HÜCREDIŞI KALSİYUM İYON KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜ

Kalsiyum iyon konsantrasyonunu düzenleyen mekanizmalar ile birlikte kalsiyum-düzenleyici hormonlar olan paratiroid hormon (PTH) ve kalsitonin endokrinolojisi Bölüm 80'de ayrıntılarıyla tartışılmıştır. Bu nedenle, bu bölümde kalsiyum iyonunun düzenlenmesi kısaca tartışılacaktır.

Hücredışı sıvı kalsiyum iyon konsantrasyonu, 2,4 mEq/L olan normal düzeyinin yüzde birkaçı içinde kalacak şekilde çok sıkı kontrol edilir. Kalsiyum iyon konsantrasyonu düşük seviyelere indiği zaman *(hipokalsemi)*, sinir ve kas hücrelerinin uyarılabilirliği önemli derecede artar ve ciddi olgularda *hipokalsemik tetaniyle* sonuçlanabilir. Bu durum, spastik iskelet kası kasılmalarıyla karakterizedir. *Hiperkalsemi* (kalsiyum konsantrasyonunda artma) nöromüsküler uyarılabilirliği azaltır ve kalp aritmilerine yol açabilir.

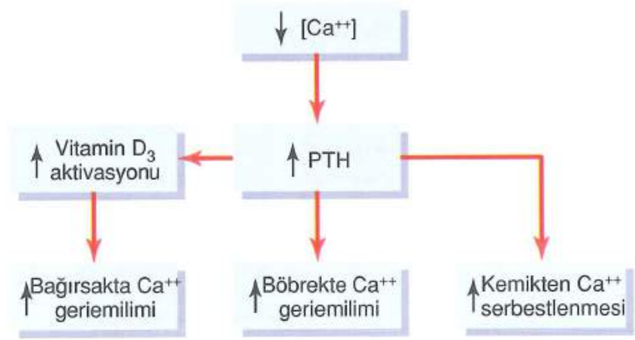
Plazmadaki toplam kalsiyumun yüzde 50 kadarı (5 mEq/L) kalsiyumun hücre zarlarında biyolojik aktiviteye sahip şekli olan iyonize halde bulunur. Kalsiyumun geri kalanı ya plazma proteinlerine bağlı (yüzde 40 kadarı) ya da sitrat ve fosfat gibi anyonlarla beraber iyonize olmayan kompleks bir bileşik halindedir (yüzde 10 kadar).

Plazma hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler plazma proteinlerine bağlı kalsiyum miktarını etkileyebilir. Asidozda daha az kalsiyum plazma proteinlerine bağlanır. Bunun aksine, alkalozda, daha çok miktarda kalsiyum plazma proteinlerine bağlanır. Bu nedenle, *alkolozlu hastalar hipokalsemik tetaniye daha yatkındır.*

Vücuttaki diğer maddeler gibi, kalsiyum alımı da uzun vadede kalsiyumun net kaybıyla dengelenmelidir. Ancak, sodyum ve klorür gibi iyonlardan farklı olarak kalsiyum atılmasının büyük bir kısmı feçesle olur. Normal olarak, diyetle alınan kalsiyum miktarı yaklaşık 1000 mg/gün ve feçesle atılan kalsiyum miktarı yaklaşık 900 mg/gün'dür. Belirli koşullar altında, feçesle kalsiyum atılması kalsiyum alımını aşabilir, çünkü kalsiyum bağırsak lümenine de salgılanabilir. Bu nedenle, Bölüm 80'de tartışıldığı gibi, gastrointestinal kanal ve bağırsakta kalsiyum emilimi ve sekresyonunu etkileyen düzenleyici mekanizmalar, kalsiyum homeostazında çok önemli bir rol oynarlar.

Vücuttaki kalsiyumun hemen hepsi (yüzde 99'u) kemiklerde depo edilir, sadece yüzde 0,1 kadarı hücredışı sıvıda ve %1'i hücreiçi sıvıda ve hücre organellerinde bulunur. Bu nedenle, kemik, hücredışı sıvı kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı zaman bir kalsiyum kaynağı olarak ve kalsiyum depolamak gerektiğinde büyük bir depo olarak hareket eder.

Kemik tarafından kalsiyumun alınmasının ve serbestlenmesinin en önemli düzenleyicilerinden biri PTH'dır. Hücredışı sıvı kalsiyum konsantrasyonu normalin altına düştüğü zaman, paratiroid bezleri doğrudan düşük kalsiyum düzeyi tarafından uyarılır ve PTH salgılanması artar. Daha sonra, bu hormon kemikler üzerine doğrudan etki ederek



Şekil 30-11. Paratiroid hormon (PTH) ve vitamin D aracılığıyla plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki azalmanın düzeltilmesi.

kemik tuzlarının rezorpsiyonunu (kemiklerden tuzların serbestlenmesi) artırır. Sonuçta hücredışı sıvıya büyük miktarlarda kalsiyum serbestlenir ve böylece kalsiyum düzeyleri normale döner. Kalsiyum iyon konsantrasyonu yükseldiği zaman PTH salgılanması azalır, öyle ki artık hemen hemen hiç kemik rezorpsiyonu oluşmaz; bunun yerine, fazla kalsiyum kemiklerde depolanır. Böylece, kalsiyum iyon konsantrasyonunun günlük düzenlenmesi, büyük oranda PTH'nın kemik rezorpsiyonu üzerine etkisi aracılığıyla olmaktadır.

Ancak, kemikler tükenmeyen bir kalsiyum kaynağı değildir. Bu nedenle kalsiyum alımı uzun dönemde, böbreklerden ve gastrointestinal kanaldan kalsiyum atılmasıyla dengelenmek zorundadır. Böbrekler ve gastrointestinal kanalda kalsiyum geriemiliminin en önemli düzenleyicisi PTH'dır. *Böylece, PTH plazma kalsiyum konsantrasyonunu başlıca üç etkiyle düzenler: (1) kemik rezorpsiyonunu uyararak; (2) bağırsakta kalsiyumun geriemilimini artıran D vitamininin aktifleşmesini uyararak ve (3) doğrudan etki ile böbrek tübüllerinde kalsiyumun geriemilimini artırarak* (**Şekil 30-11**). Gastrointestinal kalsiyum emiliminin ve kemiklerde kalsiyum alışverişinin kontrolü başka bir bölümde tartışılmıştır ve bu bölümün geri kalanı böbrekten kalsiyum atılmasının kontrol mekanizmaları üzerine odaklanmıştır.

KALSİYUM ATILMASININ BÖBREKLER TARAFINDAN KONTROLÜ

Kalsiyum, böbreklerde hem filtre edilmekte hem de geriemilime uğramaktadır. Ancak, sekresyona uğramaz. Bu nedenle, böbrekten kalsiyumun atılma hızı aşağıdaki gibi hesaplanır:

Böbrekten kalsiyumun atılması =
Filtre edilen kalsiyum - Geriemilen kalsiyum

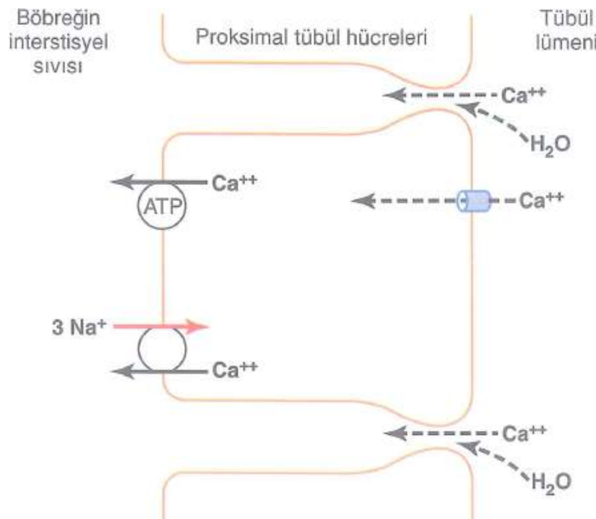
Plazma kalsiyumunun sadece yüzde 60 kadarı iyon halindedir, yüzde 40'ı plazma proteinlerine bağlı ve yüzde10'u fosfat gibi anyonlarla bileşik yapmış olarak bulunur. Bu nedenle, plazma kalsiyumunun sadece yüzde 60 kadarı glomerülde filtre edilebilir. Normal olarak, filtre edilen kalsiyumun yaklaşık yüzde 99'u tübüller ta-

rafından geriemilir ve yalnızca yüzde 1 kadarı atılır. Filtre edilen kalsiyumun yaklaşık yüzde 65'i proksimal tübülde, yüzde 25-30'u Henle kıvrımında ve yüzde 4-9'u distal tübül ve toplayıcı tübüllerde geriemilime uğrar. Bu geriemilim şekli sodyumunkine benzer.

Diğer iyonlar için de doğru olduğu gibi, kalsiyumun atılması vücut ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Kalsiyumun alımında bir artış olduğu zaman, alınan fazla miktarın çoğu feçesle kaybedilmesine rağmen böbrekten kalsiyum atılmasında da artış olur. Kalsiyum eksikliğinde, tübülde artmış geriemilim sonucunda böbreklerden kalsiyum atılması azalır.

Proksimal Tübülde Kalsiyumun Geriemilimi. Proksimal tübülde kalsiyumun geriemiliminin çoğu paraselüler yolla olur; suda çözünür ve hücreler arasında geriemilime uğrayan sıvının akması ile taşınır. Proksimal tübülde kalsiyum geriemiliminin yalnızca yüzde 20'si transselüler yolla olur ve iki basamakta gerçekleşir: (1) kalsiyumun epitel hücrenin sitoplazması ile karşılaştırıldığında tübül lümeninde daha yüksek konsantrasyonda bulunması ve hücre içinin lümene göre daha fazla negatif olması nedeniyle kalsiyum elektrokimyasal fark doğrultusunda tübül lümeninden hücre içine difüze olur; (2) kalsiyum bazolateral zardan hücre dışına bir kalsiyum-ATPaz pompası ve sodyum-kalsiyum zıt-taşıyıcısı ile taşınır (**Şekil 30-12**).

Henle Kıvrımı ve Distal Tübülde Kalsiyumun Geriemilimi. Henle kıvrımında kalsiyumun geriemilimi çıkan kalın kol ile sınırlanmıştır. Çıkan kalın kolda kalsiyum geriemiliminin yaklaşık %50'si, interstisyel sıvının tübül lümenine göre hafifçe daha pozitif yük taşımasına bağlı olarak paraselüler yoldan pasif difüzyonla gerçekleşir. Çıkan kalın koldaki kalsiyum geriemiliminin geri kalan



Şekil 30-12. Proksimal tübül hücrelerinde paraselüler ve transselüler yollar ile kalsiyum geriemiliminin mekanizmaları.

%50'si ise, PTH tarafından uyarılan bir işlem ile transselüler yolla olmaktadır.

Distal tübülde, kalsiyumun geriemiliminin hemen hemen tümü hücre zarından aktif taşınma ile olur. Bu aktif taşınmanın mekanizması proksimal tübül ve çıkan kalın koldaki ile benzerdir; lümen tarafındaki zarda kalsiyum kanallarından difüzyon ile gerçekleşir ve kalsiyum-ATPaz pompası ve sodyum-kalsiyum zıt-taşınma mekanizması ile bazolateral zardan dışarıya taşınır. Bu bölümde ve Henle kıvrımlarında, PTH kalsiyumun geriemilimini uyarır. Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda ve distal tübülde D vitamini (kalsitriyol) ve kalsitonin de kalsiyum geriemilimini uyarırlar ancak bu hormonların böbrekten kalsiyumun atılmasını azaltıcı etkileri PTH kadar önemli miktarda değildir.

Tübülde Kalsiyumun Geriemilimini Düzenleyen Faktörler. Böbrek tübüllerinde kalsiyumun geriemilimini kontrol eden başlıca faktörlerden biri PTH'dır. PTH düzeyi arttığında, Henle'nin çıkan kalın kolundan ve distal tübülden kalsiyumun geriemilimi uyarılır ve bu da idrarla kalsiyum atılmasını azaltır. Bunun aksine, PTH'nın azalması, distal tübül ve Henle kıvrımında geriemilimi azaltarak kalsiyum atılmasını sağlar.

Proksimal tübülde, kalsiyumun geriemilimi genellikle sodyumun ve suyun geriemilimine paraleldir ve PTH'dan bağımsızdır. Bu nedenle, hücredışı hacim artışı ya da arter basıncı artışı durumlarında -her iki durumda da proksimal sodyum ve su geriemilimi azalır- kalsiyum geriemiliminde de bir azalma vardır. Sonuç olarak, kalsiyumun idrarla atılması artar. Bunun aksine, hücredışı hacim veya kan basıncı azalmasında, artan proksimal tübül geriemilimi nedeniyle kalsiyum atılması azalır.

Kalsiyumun geri emilimini etkileyen diğer bir faktör fosfatın plazma konsantrasyonudur. Plazma fosfatında artış, böbrek tübüllerinde kalsiyumun geri emilimini artıran, dolayısıyla kalsiyum atılmasını azaltan PTH'yi uyarır. Plazma fosfat konsantrasyonunda azalma ile tersi gerçekleşir.

Kalsiyumun geriemilimi metabolik asidoz tarafından inhibe edilir ve metabolik alkaloz tarafından da uyarılır. Dolayısıyla, asidoz kalsiyum atılmasını artırıcı, alkaloz ise azaltıcı yönde etki eder. Hidrojen iyon konsantrasyonunun kalsiyum atılması üzerine etkisinin çoğu, distal tübüldeki kalsiyum geriemilimi değişikliklerine bağlıdır.

Böbrek tübüllerinde kalsiyumun geriemilimini etkilediği bilinen faktörlerin bir özeti **Tablo 30-2**'de gösterilmektedir.

BÖBREKLER TARAFINDAN FOSFAT ATILMASININ DÜZENLENMESİ

Böbreklerde fosfat atılması aşağıdaki gibi açıklanabilen bir taşma mekanizması ile kontrol edilir: Böbrek tübüllerinde taşınma maksimumu normalde 0,1 mmol/dak ka-

Tablo 30-2 Böbrekten Kalsiyum Atılmasını Değiştiren Faktörler

↓ Kalsiyum atılması	↑ Kalsiyum atılması
↑ Paratiroid hormon	↓ Paratiroid hormon
↓ Hücredışı sıvı hacmi	↑ Hücredışı sıvı hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
↑ Plazma fosfatı	↓ Plazma fosfatı
Metabolik alkaloz	Metabolik asidoz
Vitamin D_3	

dar olan fosfat geriemilimi vardır. Bu miktardan daha az fosfat glomerüler filtratda bulunduğu zaman, filtre edilen fosfatın *tamamı* geriemilir. Fosfat miktarı bunu aştığında, *fazla* fosfat atılır. Bu nedenle, GFR'yi 125 mL/dak olarak kabul ettiğimizde, hücredışı sıvı fosfat konsantrasyonu, 0,1 mmol/dak'lık tübül fosfat yükü oluşturan 0,8 mM/L civarındaki bir eşik değerin üzerine yükseldiği zaman fosfat normal olarak idrarda görülmeye başlar. Çoğu insan et ve süt ürünleriyle bol miktarlarda fosfat aldığı için, fosfat konsantrasyonu genellikle 1 mM/L'nin üzerinde kalır ve idrarla sürekli olarak fosfat atılır.

Proksimal tübülde normal olarak filtre edilen fosfatın yüzde 75-80'ni geriemilime uğrar. Bu oran distal tübülde yaklaşık yüzde 10, Henle kıvrımında, toplayıcı tübüllerde ve toplayıcı kanallarda ise yalnızca çok küçük miktarlardadır. Filtre edilen fosfatın yaklaşık yüzde 10'u idrarla atılır.

Proksimal tübülde, fosfat geriemilimi esas olarak transselüler yolla gerçekleşir. Fosfat lümenden hücreye sodyum-fosfat birlikte-taşıyıcısı ile girer ve bazolateral zardan dışarıya çok iyi bilinmeyen bir yol ile çıkar. Bu yol olasılıkla fosfatı bir anyon ile değiştiren bir zıt-taşınma mekanizmasını içeriyor olabilir.

Farklı koşullarda tübülün fosfat geriemilim kapasitesi değişebilir ve bu da fosfat atılmasını etkileyebilir. Örneğin, düşük fosfatlı beslenme, zaman içinde, geriemilimde etkili olan fosfat taşınma maksimumunu artırır; böylece fosfatın idrarla atılma eğilimini azaltır.

PTH iki etkiyle fosfat konsantrasyonunu düzenlemede önemli rol oynayabilir: (1) PTH kemik rezorpsiyonunu artırır, bu sayede kemik tuzlarından büyük miktarlarda fosfat iyonunun hücredışı sıvı içine geçmesini sağlar ve (2) PTH böbrek tübüllerinde fosfat için taşınma maksimumunu azaltır, böylece tübüldeki fosfatın büyük bir kısmı idrarla kaybedilir. *Dolayısıyla, plazma PTH'sının yükseldiği her durumda, tübülde fosfat geriemilimi azalır ve daha fazla fosfat atılır.* Fosfat, PTH ve kalsiyum arasındaki bu ilişkiler, daha detaylı olarak Bölüm 80'de tartışılmıştır.

BÖBREKLERDE MAGNEZYUM ATILMASININ VE HÜCREDIŞI MAGNEZYUM İYON KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜ

Vücut magnezyumunun yarısından daha fazlası kemiklerde depolanmıştır. Geri kalanının çoğu hücreler içinde, yüzde 1'den daha azı hücredışı sıvıdadır. Toplam plazma magnezyum konsantrasyonu 1,8 mEq/L kadar olmasına rağmen, bunun yarısından fazlası plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bu nedenle, serbest magnezyum iyonu konsantrasyonu sadece 0,8 mEq/L kadardır.

Magnezyumun normal günlük alımı 250-300 mg/gün kadardır; ancak, bu alınan miktarın sadece yarısı gastrointestinal kanaldan emilir. Magnezyum dengesini muhafaza etmek için böbrekler, günlük alınan magnezyumun yarısı kadarını veya 125-150 mg/gün kadarını atmak zorundadır. Böbrekler normal olarak glomerül filtratındaki magnezyumun yüzde 10-15 kadarını idrarla atarlar.

Magnezyumun böbrekten atılması magnezyum fazlalığı sırasında önemli ölçüde artabilir veya magnezyum eksikliği sırasında hemen hemen sıfır düzeyine inebilir. Magnezyum, vücutta çoğu enzimin aktivasyonunu da kapsayan birçok biyokimyasal işleme katıldığı için, konsantrasyonu çok sıkı düzenlenmelidir.

Magnezyumun atılmasının düzenlenmesi esas olarak tübüldeki geriemilimi değiştirilerek sağlanır. Proksimal tübülde genellikle filtre edilen magnezyumun sadece yüzde 25 kadarı geriemilime uğrar. Geriemilimin esas yeri, filtre edilen magnezyum yükünün yüzde 65 kadarının geriemilime uğratıldığı Henle kıvrımıdır. Filtre edilen magnezyumun sadece küçük bir miktarı (genellikle yüzde 5'den azı) distal ve toplayıcı tübüllerde geriemilir.

Magnezyumun atılmasını düzenleyen mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır; ancak, aşağıdaki bozukluklar magnezyumun atılmasında artışa yol açar: (1) hücredışı sıvının magnezyum konsantrasyonunda artış, (2) hücredışı hacimde genişleme ve (3) hücredışı sıvının kalsiyum konsantrasyonunda artış.

HÜCREDIŞI SIVININ KONTROLÜ İÇİN BÖBREK MEKANİZMALARININ BİRLİKTE ÇALIŞMASI

Hücredışı sıvı hacmi, esas olarak suyun ve tuzun alımı ve atılması arasındaki denge ile belirlenir. Çoğu durumda, tuz ve sıvı alımları fizyolojik kontrol mekanizmalarından çok, kişinin alışkanlıkları tarafından yönlendirilir. Bu nedenle, hücredışı hacim düzenlenmesinin sorumluluğu çoğunlukla, normal koşullar altında su ve tuz atılmasını su ve tuz alımına uydurmak zorunda olan böbreklere bırakılmıştır.

Hücredışı sıvı hacminin düzenlenmesini tartışırken, hücredışı sıvıdaki sodyum klorür miktarını düzenleyen faktörleri dikkate alırız, çünkü hücredışı sıvının sodyum klorür içeriğindeki değişimler çoğu kez hücredışı sıvı hacminde, antidiüretik hormon (ADH)-susama mekaniz-

maların da harekete geçiren paralel değişikliklere neden olur. ADH-susama mekanizmaları normal olarak işlev yaptıkları zaman, hücredışı sıvı sodyum klorür miktarındaki bir değişim hücredışı su miktarındaki benzer bir değişimle eşleştirilir. Böylece ozmolarite ve sodyum konsantrasyonu kısmen sabit tutulur.

SABİT KOŞULLARDA SODYUM ALINMASI VE ATILMASI DENGELENMEKTEDİR

Sodyum atılması ya da ilgili herhangi bir elektrolitin atılması genel çerçeve içinde düşünüldüğünde hatırlanması gereken önemli bir gerçek, normal koşullar altında böbreklerden atılmasının alınan miktar tarafından belirlenmesidir. Yaşamı sürdürmek için, kişi uzun dönemde aldığı sodyum miktarının tamamına yakınını atmalıdır. Bu nedenle, böbrek işlevinde büyük değişikliklere neden olan bozukluklarda bile sodyum alınması ve atılması arasındaki denge çoğunlukla birkaç gün içinde düzeltilir.

Eğer böbrek işlevindeki bozukluklar çok ciddi değilse, sodyum dengesi, temel olarak hücredışı sıvı hacmindeki çok küçük değişikliklerle birlikte böbrek içi ayarlamalar veya diğer sistemik düzenlemeler tarafından sağlanabilir. Fakat böbrekleri etkileyen bozuklukların ciddi olduğu ve böbrek içi kompansasyonların tükendiği zamanlarda, kan basıncındaki değişiklikler, dolaşımda bulunan hormonlardaki değişiklikler ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki değişimler gibi sistemik ayarlamalar olaya katılmak zorundadır.

Bu ayarlamalar homeostaz açısından düşünüldüğünde maliyetli olabilir; çünkü bu olaylar uzun vadede bütün vücuda zarar verebilecek diğer değişikliklere de neden olurlar. Örneğin, böbrek işlevlerinde bozulma normal sodyum atılmasını sağlamak üzere kan basıncı artışına yol açabilir. Uzun süreli kan basıncı yüksekliği kan damarları, kalp ve diğer organlarda hasarlara sebep olabilir. Ancak, bu ayarlamalar gereklidir; çünkü sodyum alımı ve atılması arasında devam eden bir dengesizlik hızla sıvı toplanmasına ya da sıvı ve elektrolitlerin kaybına yol açar ve birkaç gün içinde kardiyovasküler yetersizliğe sebep olabilir. Böylece, böbrek işlevindeki anormalliklere cevap olarak ortaya çıkan sistemik ayarlamalar, sodyum atılmasını tekrar alımla dengelemeyi amaçlayan gerekli bir değişim şeklinde görülebilir.

SODYUMUN ATILMASI GLOMERÜL FİLTRASYON HIZINDAKİ VEYA TÜBÜLDE SODYUMUN GERİEMİLİM HIZINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER TARAFINDAN KONTROL EDİLİR

Sodyumun ve suyun atılmasını etkileyen iki değişken, glomerül filtrasyon hızı ve tübüllerde geriemilim hızıdır:

Atılma = Glomerül filtrasyonu
− Tübülde geriemilim

Glomerül filtrasyon hızı (GFR) normal olarak 180 L/gün, tübülde geriemilim 178,5 L/gün ve çıkartılan idrar miktarı 1,5 L/gün kadardır. Böylece, potansiyel olarak GFR'deki veya geriemilimdeki küçük değişiklikler idrar atılmasında büyük değişikliklere neden olabilir. Örneğin, GFR'deki yüzde 5'lik artış (189 L/gün) eğer tübüldeki kompansasyonlar olmasaydı, idrar hacminde 9 L/gün'lük bir artışa neden olurdu; bu durum vücut sıvı hacimlerinde hızla çok kötü sonuçlara yol açabilecek değişikliklere neden olurdu. Benzer şekilde, GFR'deki telafi edici düzenlemeler olmadığında, geriemilimdeki küçük değişiklikler idrar hacminde ve sodyum atılmasında çok büyük değişikliklere yol açabilir. Tübülde geriemilim ve GFR genellikle hassas bir şekilde düzenlenir; böylece su ve elektrolitlerin böbreklerden atılması, alınanlarla tam olarak eşlenebilir.

GFR'yi veya geriemilimi değiştiren bozukluklarda bile, idrar atılmasındaki değişimler çeşitli tamponlayıcı mekanizmalarla en aza indirilir. Örneğin, eğer böbrekte ileri derecede vazodilatasyon olduğunda ve GFR arttığında (yüksek ateş ve bazı ilaçlarla olduğu gibi). Bu durumda tübüllere ulaşan sodyum klorür miktarı artar ve bu da böbreklerde yürütülen en az iki kompansatuvar mekanizmayı harekete geçirir: (1) filtre edilen fazla sodyum klorürün çoğunun geriemilimde artma; bu geribildirim *glomerülotübüler denge* olarak adlandırılır ve (2) distal tübüle ulaşan sodyum klorürün artmasıyla aferent arteriyolün daralmasına yol açan, böylece GFR'yi normale döndüren *makula densa geribildirimi*. Bunun gibi, proksimal tübüldeki veya Henle kıvrımındaki geriemilim anormallikleri, Bölüm 27'de tartışıldığı gibi böbreklerin yürüttüğü aynı geribildirimler ile kısmen telafi edilir.

Bu iki mekanizmanın hiçbiri distal sodyum klorür yükünü tamamiyle normale döndürecek kadar mükemmel çalışmadığı için gerek GFR'deki değişiklikler, gerekse tübüldeki geriemilim, idrarda sodyum ve su atılmasında önemli değişikliklere yol açabilirler. Bu durumda, kan basıncındaki ve farklı hormonlardaki değişiklikler gibi sodyum atılmasını sodyum alımıyla eşitleyen diğer geribildirim mekanizmaları devreye girer. Bunu izleyen birkaç bölümde, bu mekanizmaların sodyum ve su dengesini birlikte nasıl kontrol ettiklerini ve bunu yaparken hücredışı sıvı hacmini de kontrol ettiklerini gözden geçireceğiz. Bütün bu geribildirim mekanizmaları, su ve sodyumun böbrekten atılmasını ya GFR'yi ya da tübülde geriemilimi değiştirerek kontrol ederler.

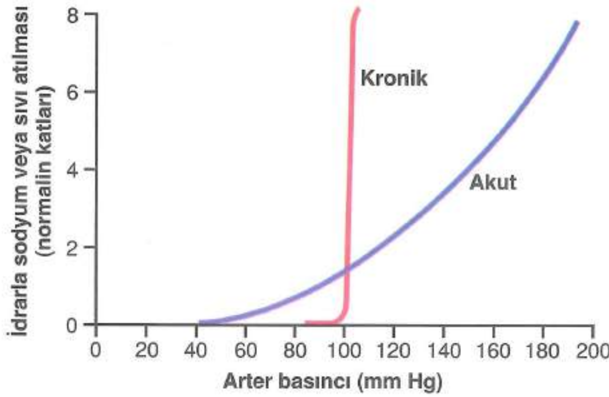
VÜCUT SODYUM VE SIVI DENGESİNİN KORUNMASINDA BASINÇ NATRİÜREZİNİN VE BASINÇ DİÜREZİNİN ÖNEMİ

Kan hacminin ve hücredışı sıvı hacminin olduğu kadar, sodyum ve sıvı dengesinin korunmasının kontrolü için de belki en güçlü mekanizma *basınç natriürezi* ve *basınç diürezi* mekanizmaları olarak adlandırılan kan basıncının

sırasıyla sodyum ve su atılması üzerine etkisidir. Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, böbrekler ve dolaşım sistemi arasındaki bu geribildirim, uzun süreli kan basıncı düzenlenmesinde de başrolü oynar.

Basınç diürezi kan basıncı artışına bağlı idrar miktarındaki artış olarak tanımlanırken, basınç natriürezi, yükselmiş kan basıncıyla birlikte sodyum atılmasındaki artış demektir. Basınç diürezi ve natriürezi çoğu kez birlikte oluştuğu için aşağıdaki tartışmada biz bu mekanizmaları basitçe "basınç natriürezi" olarak tanımlayacağız.

Şekil 30-13, idrarla sodyum atılması üzerine arter basıncının etkisini göstermektedir. Kan basıncındaki 30-50 mm Hg'lik akut artışların idrarla sodyum atılmasında 2-3 katlık bir artışa neden olduğuna dikkat ediniz. Bu etki sempatik sinir sistemi veya anjiyotensin II, ADH ya da aldosteron gibi çeşitli hormonların aktivitelerindeki değişimlerden bağımsızdır; çünkü, basınç natriürezi bu faktörlerin etkisinin kaldırıldığı izole bir böbrekte gösterilebilir. Kan basıncındaki kronik artışlarla, basınç natriürezinin etkinliği büyük ölçüde artırılır; çünkü artan kan basıncı kısa bir süre sonra, renin serbestlenmesini baskılar ve böylece anjiyotensin II ve aldosteron oluşumu azalır. Daha önce tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinin azalması tübülde sodyum geriemilimini inhibe eder. Böylece, artmış kan basıncının su ve sodyum atılmasını yükselten doğrudan etkileri güçlendirilmiş olur.



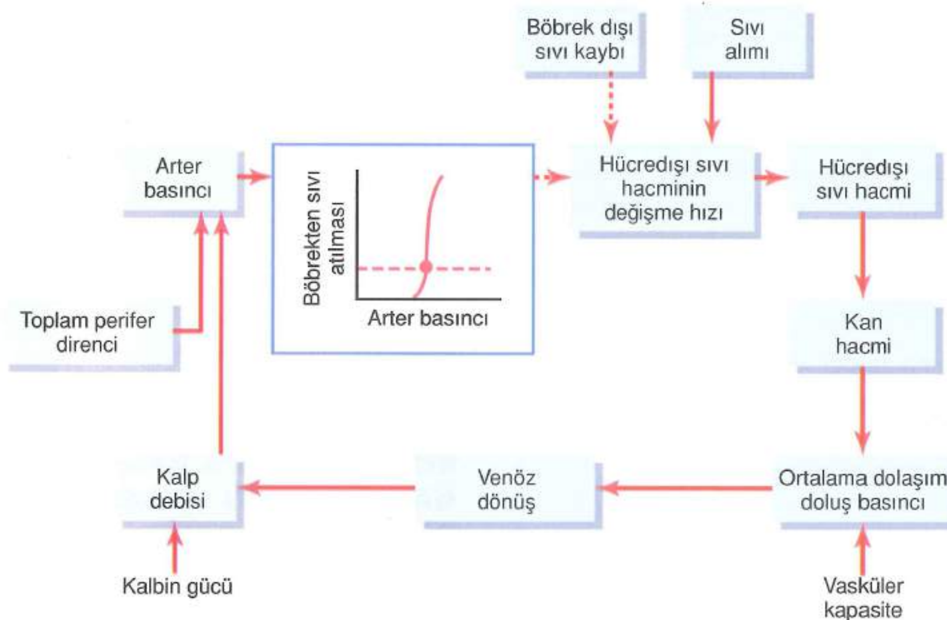
Şekil 30-13. Böbreklerde sodyum atılması üzerine arter basıncının akut ve kronik etkileri (basınç natriürezi). Arter basıncındaki kronik artışların, arter basıncındaki akut artışlar sırasında ölçülenlerden çok daha fazla sodyum atılmasına sebep olduğuna dikkat ediniz.

BASINÇ NATRİÜREZİ VE DİÜREZİ, VÜCUT SIVI HACİMLERİNİ VE ARTER BASINCINI DÜZENLEMEDE GÖREV ALAN BÖBREK-VÜCUT SIVISI GERİBİLDİRİM SİSTEMİNİN ANAHTAR ELEMANLARIDIR

Artmış kan basıncının atılan idrar miktarını yükseltici etkisi, **Şekil 30-14**'de gösterildiği gibi, sıvı alımı ve atılması arasındaki dengeyi korumak için çalışan güçlü bir geribildirim sisteminin parçasıdır. Bu, esas olarak Bölüm 19'da arter basıncının kontrolü için tartışılan mekanizmanın aynısıdır. Hücredışı sıvı hacmi, kan hacmi, kalp debisi, arter basıncı ve idrar debisi bu temel geribildirim mekanizmasının ayrı parçaları olarak hep birlikte aynı zamanda kontrol edilirler.

Sodyum ve sıvı alımındaki değişiklikler sırasında, bu geribildirim mekanizması, sıvı dengesinin korunması ve kan hacmi, hücredışı sıvı hacmi ve arter basıncındaki değişimleri en aza indirmeye aşağıdaki şekilde yardım eder:

1. Vücuda idrarla atılan düzeyinin üzerinde sıvı alınması (suyla birlikte sodyum alındığı da varsayıla-



Şekil 30-14. Kan hacmi, hücredışı sıvı hacmi ve arter basıncının kontrolünde temel böbrek-vücut sıvısı geribildirim mekanizması. Kesiksiz çizgiler pozitif etkileri, kesikli çizgiler negatif etkileri göstermektedir.

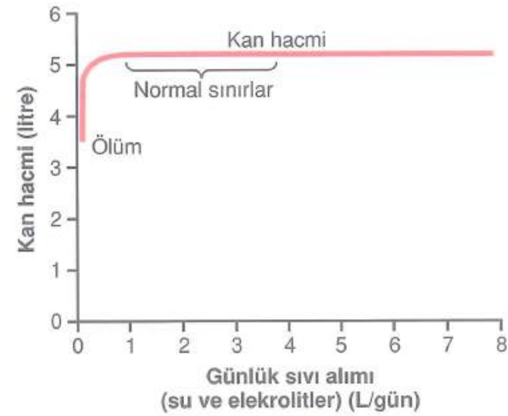
rak) sıvının geçici olarak vücutta birikmesine yol açar.

2. Alınan sıvı miktarı, atılan idrar miktarını aştığı sürece, sıvı kanda ve interstisyel alanlarda birikir ve hücredışı sıvı hacminde ve kan hacminde paralel artışlara sebep olur. Daha sonra tartışılacağı üzere, bu değişkenlere bağlı artışlar gerçekte bu geribildirimin etkinliği nedeniyle çoğunlukla küçüktür.
3. Kan hacmindeki artış ortalama dolaşım doluş basıncını artırır.
4. Ortalama dolaşım doluş basıncındaki artış venöz dönüş için basınç farkını yükseltir.
5. Venöz dönüş için artmış basınç farkı kalp debisini artırır.
6. Kalp debisindeki artış arter basıncını yükseltir.
7. Arter basıncında artış, basınç diürezi yoluyla idrar çıkışını artırır. Normal basınç natriürezi ilişkisinin dikliği, kan basıncında sadece küçük bir artışın idrar atılmasında birkaç kat artışa neden olduğuna işaret eder.
8. Sıvı atılmasında artış sıvı alımındaki artışı dengeler ve daha fazla sıvı birikimi önlenir.

Böylece, böbrek-vücut sıvısı geribildirim mekanizması, artmış tuz ve su alımı sırasında vücutta sürekli su ve tuz birikimini önler. Böbrek işlevi normal olduğu ve basınç diürez mekanizması etkili bir şekilde çalıştığı sürece, tuz ve su alımındaki büyük değişikliklere, kan hacmi, hücredışı sıvı hacmi, kalp debisi ve arter basıncında sadece çok küçük değişikliklerle uyum sağlanabilir.

Sıvı alımı normalin altına düştüğü zaman ters yönde bir dizi olay ortaya çıkar. Bu durumda, arter basıncında düşmenin yanısıra, kan hacmi ve hücredışı hacimde de bir azalma eğilimi vardır. Kan basıncında küçük bir azalma bile, idrar çıkışında büyük bir azalmaya sebep olur; böylece kan basıncı, kan hacmi veya hücredışı sıvı hacmindeki çok küçük değişikliklerle sıvı dengesinin korunması sağlanır. Bu mekanizmanın, kan hacmindeki büyük değişiklikleri önleme etkinliği **Şekil 30-15**'de gösterilmiştir. Buharlaşma veya diğer önlenemeyen sıvı kayıplarını yerine koymaya yeterli olmayan çok düşük alımlar dışında, günlük su ve elektrolit alımlarındaki büyük farklılıklara rağmen kan hacmindeki değişikliklerin fark edilmeyecek kadar az olduğu gösterilmektedir.

İleride tartışıldığı üzere, çoğu kişide arter basıncındaki ölçülemeyen artışlarda bile, böbrek tarafından düzenlenen mekanizmalara ilaveten, sodyum alımınındaki artışı sodyum atılmasını artırarak düzenleyen sinirsel ve hormonal sistemler mevcuttur. "Tuza duyarlı" kişilerde sodyum alımında orta derece bir artış bile arter basıncında önemli artışlara neden olur. Birkaç yıldan daha fazla süreli yüksek sodyum alımlarında, tuza duyarlı olmayan bireylerde bile kan basıncı yüksekliği ortaya çıkabilir. Kan basıncı yükseldiğinde, basınç natriürezi sodyum alımı ile idrarla sodyum atılması arasında kritik bir dengenin kurulmasını sağlar.



Şekil 30-15. Kan hacmi üzerine günlük sıvı alımındaki değişikliklerin yaklaşık etkisi. Normal sınırlar içindeki günlük sıvı alımlarında kan hacminin nispeten sabit kaldığına dikkat ediniz.

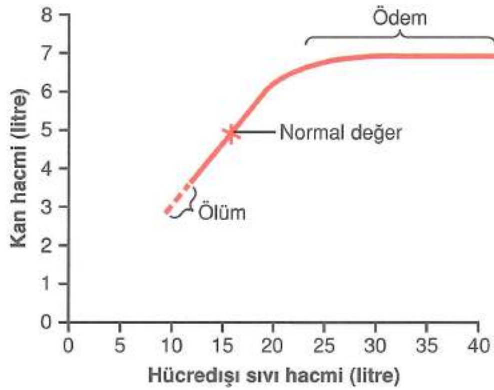
KAN HACMİ VE HÜCREDIŞI SIVI HACMİNİN HASSAS DÜZENLENMESİ

Şekil 30-14'ü incelediğimizde, günlük sıvı alımlarında aşırı değişikliklere rağmen kan hacminin niçin hemen hemen tamamiyle sabit kaldığını görebiliriz. Bunun nedeni şudur: (1) Kan hacmindeki küçük bir değişiklik, kalp debisinde önemli bir değişime sebep olur, (2) kalp debisinde küçük bir değişiklik kan basıncında büyük bir değişikliğe sebep olur ve (3) kan basıncında küçük bir değişiklik idrar debisinde büyük bir değişikliğe sebep olur. Bu faktörlerin hepsi birbirini çoğaltarak kan hacminin etkili geribildirim kontrolünü sağlar.

Kanama nedeniyle kan kaybının görüldüğü her durumda, aynı kontrol mekanizmaları devreye girer. Bu durumda, kan basıncındaki bir düşme, daha sonra tartışılacak olan sinirsel ve hormonal faktörler ile birlikte böbrekler tarafından sıvı tutulmasına sebep olur. Kanda alyuvarların ve plazma proteinlerinin kaybını gidermeye çalışan diğer paralel mekanizmalar çalışır. Alyuvar üretimini uyarmak için gereken eritropoietin ve diğer faktörlerin eksikliğinde görüldüğü gibi, eğer alyuvar hacmi anormallikleri devam ederse, plazma hacmi basitçe farkı tamamlayacak ve kan hacmi tümüyle, alyuvar kütlesinin düşüklüğüne rağmen normale dönecektir.

HÜCREDIŞI SIVININ İNTERSTİSYEL BOŞLUKLAR VE DAMAR SİSTEMİ ARASINDAKİ DAĞILIMI

Şekil 30-14'den görülebileceği gibi, kan hacmi ve hücredışı sıvı hacmi çoğunlukla birbirine paralel şekilde kontrol edilir. Alınan sıvı başlangıçta doğruca kana gider, fakat sonra plazma ve interstisyel boşluklar arasında hızla



Şekil 30-16. Hücredışı sıvı hacmi ve kan hacmi arasındaki yaklaşık ilişki. Şekil normal aralıkta oldukça doğrusal ilişkiyi, fakat hücredışı sıvı hacmi aşırı olduğu zaman kan hacmindeki yükselmenin durduğunu göstermektedir. Bu durumda, ilave hücredışı sıvı hacmi interstisyel alanlara geçer ve ödem ortaya çıkar.

dağıtılır. Bu nedenle, kan hacmi ve hücredışı sıvı hacmi genellikle aynı anda kontrol edilir.

Ancak, hücredışı sıvı dağılımının, interstisyel alanlar ve kan arasında çok fazla değişebildiği durumlar vardır. Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, *interstisyel boşluklarda sıvı birikimine sebep olabilen başlıca faktörler şunlardır: (1) kapillerdeki hidrostatik basınçta artma, (2) plazma kolloid ozmotik basıncında azalma, (3) kapiller geçirgenliğinde artma ve (4) lenfatik damarların tıkanması.* Bütün bu koşullarda, hücredışı sıvının her zamankinden çok daha büyük bir kısmı interstisyel boşluklara dağıtılır.

Şekil 30-16, sıvının normal koşulda ve ödem varlığında interstisyel boşluklar ve damar sistemi arasındaki dağılımını göstermektedir. Çok fazla sıvı alınması ya da sıvının böbrekten atılmasında bir azalma sonucu kanda küçük miktarlarda sıvı biriktiği zaman, sıvının yüzde 20-30 kadarı kanda kalır ve kan hacmini artırır. Geri kalanı interstisyel alanlara dağıtılır. Hücredışı sıvı hacmi, normalin yüzde 30-50'sinden daha fazla yükseldiği zaman, hemen hemen bütün ilave sıvı interstisyel alanlara gider ve küçük bir kısmı kanda kalır. Bu durum, interstisyel sıvı basıncı normal negatif değerinden pozitife yükseldiğinde doku interstisyel alanlarının genişlemesine ve interstisyel sıvı basıncında çok fazla yükselme olmaksızın büyük miktarlarda sıvının dokulara geçebilmesine bağlıdır. Diğer bir deyişle, dokuların kompliyansı çok arttığında dokularda sıvı birikimine engel olan interstisyel sıvı basıncındaki artış nedeniyle ödeme karşı güvenlik faktörü kaybolur.

Böylece, normal şartlar altında, interstisyel boşluklar bazen 10-30 litreyi bulan fazla su için bir "taşma" rezervuarı olarak davranırlar. Bölüm 25'de açıklandığı gibi, bu durum ödeme sebep olur. Fakat bu mekanizma aynı zamanda dolaşımın fazla sıvısını boşaltan önemli bir sübap olarak da hareket eder ve pulmoner ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilecek tehlikeli aşırı yüke karşı kardiyovasküler sistemi korur.

Özetlenirse, hücredışı sıvı hacmi ve kan hacmi aynı anda kontrol edilir; fakat kan ve interstisyum arasındaki sıvı dağılım miktarının ölçüsü, kapiller zar boyunca sıvı alışveriş dinamikleri kadar, dolaşımın ve interstisyel alanların fiziksel özelliklerine de bağlıdır.

SİNİRSEL VE HORMONAL FAKTÖRLER BÖBREK-VÜCUT SIVISI GERİBİLDİRİM KONTROLÜNÜN ETKİNLİĞİNİ ARTIRIR

Bölüm 27 ve 28'de, GFR ve tübülde geriemilimi dolayısıyla tuzun ve suyun böbrek yoluyla atılmasını etkileyen sinirsel ve hormonal faktörleri tartışmıştık. Bu sinirsel ve hormonal mekanizmalar genellikle basınç natriürezi ve basınç diürezi mekanizmaları ile birlikte hareket ederek günden güne değişen koşullara cevap olarak kan hacminde, hücredışı sıvı hacminde ve arter basıncında oluşan değişiklikleri en aza indirmek açısından bu mekanizmaları daha etkin yaparlar. Diğer taraftan, böbrek işlev bozuklukları veya böbrekleri etkileyen çeşitli sinirsel ve hormonal anormallikler, aşağıda tartışıldığı gibi, vücut sıvı hacimlerinde ve kan basıncında ciddi değişikliklere yol açabilirler.

BÖBREK YOLUYLA ATILMANIN SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ TARAFINDAN KONTROLÜ: ARTERYEL BARORESEPTÖR VE DÜŞÜK-BASINÇ GERİM RESEPTÖR REFLEKSLERİ

Böbreklerin sempatik inervasyonunun yoğun olması nedeniyle, sempatik aktivitedeki değişiklikler, bazı koşullar altında, hücredışı sıvı hacminin düzenlenmesi kadar, böbrekten sodyum ve su atılmasını da değiştirebilirler. Örneğin, kan hacmi kanamaya bağlı düştüğü zaman pulmoner kan damarları ve toraksın diğer düşük basınç bölgelerindeki basınçlar azalarak sempatik sinir sisteminin refleks yolla aktivasyonuna sebep olur. Bu da sodyum ve su atılmasını birkaç etkiyle azaltan böbrekteki sempatik sinir aktivitesini artırır: (1) GFR'deki azalmayla sonuçlanan böbrek arteriyollerinin daralması; (2) tübülde su ve tuz geriemiliminde artış ve (3) renin serbestlenmesinin uyarılması ve tübülde geriemilimi daha da artıran anjiyotensin II ve aldosteron oluşumunun artması. Eğer kan hacmindeki azalma, sistemik arter basıncını daha da azaltacak kadar büyükse, aort kavsinde ve karotis sinüsünde bulunan arteryel baroreseptörlerin gerimlerinin azalması nedeniyle sempatik sinir sistemi daha ileri düzeyde aktive olur. Bütün bu refleksler hep birlikte kanama gibi akut durumlarda ortaya çıkan kan hacmi azalmasını hızla düzeltmede önemli rol oynarlar. Böbrekte sempatik

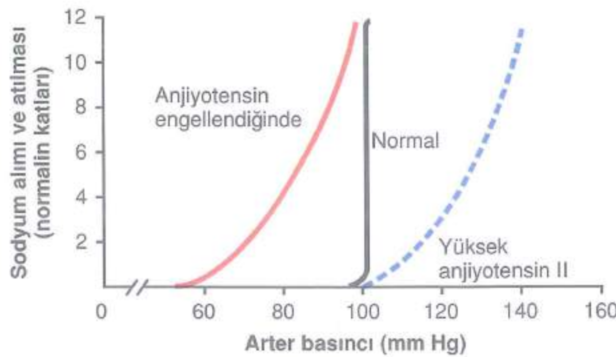
aktivitenin refleks inhibisyonu büyük miktarlarda tuz ve su içeren bir yemek yenildikten sonra akut olarak ortaya çıkan dolaşımdaki sıvı fazlalığının hızla atılmasına da katkıda bulunabilir.

BÖBREK YOLUYLA ATILMANIN KONTROLÜNDE ANJİYOTENSİN II'NİN ROLÜ

Sodyum atılmasını vücutta en güçlü kontrol edenlerden biri anjiyotensin II'dir. Sodyum ve sıvı alımındaki değişiklikler, anjiyotensin II oluşumunda zıt yöndeki değişikliklerle bağlantılıdır ve vücut sodyum ile sıvı dengelerinin korunmasına büyük ölçüde katkıda bulunur. Diğer bir deyişle, sodyum alımı normalin üzerine yükseldiği zaman renin sekresyonu azalır ve bu da anjiyotensin II oluşumunun azalmasına neden olur. Anjiyotensin II tübülde sodyum geriemilimini artıran birkaç önemli etkiye sahip olduğu için Bölüm 28'de açıklandığı gibi, anjiyotensin II seviyesinde bir azalma, sodyum ve suyun geriemilimini azaltır; böylece böbreklerden sodyum ve su atılması artar. Net sonuç, sodyum alımı arttığı zaman ortaya çıkabilecek hücredışı sıvı hacminde ve arter basıncında yükselmenin en aza indirilmesidir.

Bunun aksine sodyum alımı normalin altına düştüğünde, anjiyotensin II seviyelerindeki artış sodyum ve suyun tutulmasını sağlar ve arter kan basıncında ortaya çıkabilecek azalmalara karşı koyar. Böylece, renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler, kan basıncının ve vücut sıvı hacimlerinin stabilitesinin sağlanması için basınç natriüerez mekanizmasının güçlü bir çoğaltıcısı gibi hareket eder.

Basınç Natriürezi Değişimlerinde Anjiyotensin II'nin Önemi. Basınç natriürez mekanizmasını daha etkili yapmada anjiyotensin II'nin önemi **Şekil 30-17**'de gösterilmiştir. Dikkat edilirse, natriürezin anjiyotensin tarafından kontrolü tamamen işlevsel olduğu zaman, basınç natriürez eğrisi diktir (normal eğri) ve bu durum sodyum alımı yükseldiği zaman sodyum atılmasını artırmak için kan basıncında sadece küçük değişikliklerin gerektiğine işaret eder.



Şekil 30-17. Aşırı anjiyotensin II yapımının ve anjiyotensin II yapımının engellenmesinin renal basınç natriürez eğrisi üzerine etkileri. Yüksek seviyelerde anjiyotensin II oluşumunun basınç natriürez eğrisinin eğimini azaltarak kan basıncını sodyum alımındaki değişikliklere çok duyarlı yaptığına dikkat ediniz. Anjiyotensin II oluşumunun engellenmesi basınç natriürezini daha düşük kan basınçlarına kaydırır.

Bunun aksine, renin salgılanmasını ve anjiyotensin II oluşumunu azaltma yeteneği bozulmuş bazı hipertansif hastalarda ortaya çıktığı gibi, artmış sodyum alımında artışa yanıt olarak, anjiyotensin seviyeleri azaltılamadığında (yüksek anjiyotensin II eğrisi), basınç natriürezi eğrisi artık eskisi gibi dik değildir. Bu nedenle, sodyum alımı yükseldiği zaman, sodyum dengesini muhafaza etmek ve sodyum atılmasını artırmak için kan basıncında çok daha fazla artışlara ihtiyaç duyulur. Örneğin, birçok kişide, sodyum alımında 10 katlık bir artış, sadece birkaç mm Hg'lık kan basıncı artışına sebep olurken aşırı sodyum alımına yanıt olarak anjiyotensin II oluşumunu baskılayamayan kişilerde, sodyum alımında aynı seviyedeki yükseliş kan basıncında 50 mm Hg'ye varan yükselmelere neden olur. Böylece, sodyum fazlası olduğu zaman, anjiyotensin II oluşumunu baskılama yetersizliği, basınç natriürezinin eğimini azaltır ve Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, arter basıncını tuza çok duyarlı yapar.

Böbreğin su ve tuz atma yeteneğini geliştirmede anjiyotensin II'nin etkilerini engellemek için kullanılan ilaçların önemi klinik olarak ispatlanmıştır. Anjiyotensin II oluşumu, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (**Şekil 30-17**) veya anjiyotensin II reseptör antagonisti ile engellendiğinde basınç natriürez eğrisi daha düşük basınçlara kaymıştır. Bu durum, böbreklerin sodyum atma yeteneğinde bir artışa işaret eder, çünkü normal düzeylerde sodyum atılması artık düşük kan basınçlarında sürdürülebilir. Basınç natriürezindeki bu kayma anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin hipertansiyonlu hastalardaki kronik kan basıncı düşürücü etkilerinin temelini oluşturur.

Aşırı Miktarda Anjiyotensin II Genellikle Hücredışı Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olmaz Çünkü Arter Basıncında Artış Anjiyotensin Aracılı Sodyum Tutulmasını Dengeler. Anjiyotensin II vücutta sodyum ve su tutulmasına yol açan en güçlü hormonlardan biri olmasına rağmen, dolaşımdaki anjiyotensin II azalmasının veya artmasının, kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olmadığı sürece hücredışı sıvı hacmi veya kan hacmine büyük bir etkisi yoktur. Bunun nedeni, böbreğin renin salgılayan tümöründe olduğu gibi, yüksek anjiyotensin II seviyelerinin başlangıçta böbreklerde sodyum ve su tutulmasına ve hücredışı sıvı hacminde küçük bir artışa neden olmasıdır. Bu durum, böbrekten su ve sodyum atılmasında hızlı artışlara sebep olan kan basıncı yüksekliğini başlatır; bu yolla anjiyotensin II'nin sodyum ve su tutucu etkileri giderilir ve yüksek kan basıncında sodyum alınması ve atılması arasındaki denge tekrar kurulur. Bunun aksine, bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü verildiği zaman ortaya çıktığı gibi, anjiyotensin II oluşumu engellendikten sonra başlangıçta su ve sodyum kaybı vardır; fakat kan basıncındaki düşme bu etkiyi dengeler ve sodyum atılması tekrar normale döner.

Eğer kalp zayıflamış ise veya bir kalp hastalığı varsa, kalbin pompalama yeteneği kan basıncını yüksek anjiyotensin II düzeyinin sodyum tutucu etkilerinin üstesinden gelecek düzeyde artıramaz. Bu durumda anjiyotensin II *konjestif kalp yetmezliğine* kadar gidebilen büyük miktarlarda sodyum ve su tutulmasına sebep olabilir. Anjiyotensin II oluşumunun engellenmesi, sodyum ve su tutulmasını biraz düşürebilir ve kalp yetmezliği ile hücredışı sıvısındaki büyük miktarda artışı azaltabilir.

BÖBREK TARAFINDAN ATILMANIN KONTROLÜNDE ALDOSTERONUN ROLÜ

Aldosteron, özellikle korteksteki toplayıcı tübüllerde sodyum geriemilimini artırır. Sodyum geriemiliminde artış, su geriemiliminde ve potasyum sekresyonunda artışla da bağlantılıdır. Dolayısıyla, aldosteronun net etkisi böbreklerde sodyum ve su tutulmasını sağlamak, fakat aynı zamanda idrarla potasyum atılmasını artırmaktır.

Aldosteronun sodyum dengesini düzenlemedeki işlevi, anjiyotensin II için yukarıda anlatılan olaylarla çok yakından bağlantılıdır. Kısaca, sodyum alımındaki azalma, aldosteron salgılanmasını uyaran anjiyotensin II seviyelerini artırır, aldosteron idrarla sodyum atılmasında azalmaya neden olur ve böylece sodyum dengesi korunur. Bunun aksine, yüksek sodyum alımında, aldosteron yapımının baskılanması geriemilimi azaltır ve böbreklerden büyük miktarlarda sodyum atılmasına izin verir. Böylece, aldosteron yapımındaki değişiklikler, tuz alımındaki değişimler sırasında sodyum dengesinin korunması için basınç natriüürez mekanizmasına da yardım eder.

Aldosteronun Kronik Olarak Aşırı Salgılanması Sırasında Arter Basıncı Yükselirken Böbrekler Sodyum Tutmaktan "Kaçarlar". Aldosteronun sodyum geriemilimi üzerine güçlü etkileri olmasına rağmen, adrenal bez tümörlü (Conn's Sendromu) hastalarda olduğu gibi, aldosteronun aşırı yapımı veya aşırı aldosteron infüzyonu olduğu zaman, böbreklerdeki sodyum geriemiliminde artma ve sodyum atılmasında azalma geçicidir. Sodyum ve su tutulmasından 1-3 gün sonra, hücredışı sıvı hacmi yaklaşık yüzde 10-15 kadar yükselir ve arter kan basıncında eşzamanlı bir artış görülür. Arter basıncı yeteri kadar yükseldiği zaman, böbrekler sodyum ve su tutmaktan "kaçarlar" ve bundan sonra, sürekli yüksek düzeylerde aldosteron bulunmasına rağmen, günlük alıma eşit miktarda sodyum atarlar. Bu kaçışın esas nedeni arter basıncı yükseldiği zaman ortaya çıkan basınç natriüürezi ve diürezidir.

Yeterli düzeyde aldosteron salgılayamayan adrenal yetmezliği olan hastalarda (Addison hastalığı), sodyum ve su atılmasında artma, hücredışı sıvı hacminde azalma ve kan basıncı düşüklüğüne doğru bir eğilim vardır. Aldosteronun tamamen yokluğunda, eğer kişinin su ve tuzun idrarla atılmasındaki artışı dengeleyecek kadar büyük miktarlarda tuz yemesine ve büyük miktarlarda su içmesine izin verilmezse, ciddi hacim azalması olabilir.

BÖBREKTEN SU ATILMASININ KONTROLÜNDE ADH'NIN ROLÜ

Bölüm 29'da tartışıldığı gibi, böbreklerin normal miktarlarda tuz atarken, düşük hacimde konsantre bir idrar oluşturmasında ADH önemli bir rol oynar. Bu etki özellikle, plazma ADH seviyelerini oldukça yükselten su yoksunluğu sırasında önemlidir. Su yoksunluğu sırasında artan ADH da böbreklerde su geriemilimini artırır ve aksi durumda ortaya çıkacak arter basıncındaki ve hücredışı sıvı hacmindeki azalmayı en aza indirmeye yardım eder. 24-48 saatlik su yoksunluğu hücredışı sıvı hacminde ve arter basıncında sadece küçük bir azalmaya sebep olur. Ancak, eğer ADH'nın etkileri, distal ve toplayıcı tübüllerde su geriemilimini artıran ADH'nın etkisini antagonize eden bir ilaçla engellenirse, aynı süredeki su yoksunluğu hem hücredışı sıvı hacmi ve hem de arter basıncında önemli bir düşmeye neden olur. Bunun aksine, hücredışı hacim fazlalığında, ADH seviyelerinde *azalma* böbreklerde su geriemilimini düşürür, böylece aşırı hacmin vücuttan atılmasına yardım eder.

Aşırı ADH Salgılanması Genellikle Hücredışı Sıvı Hacminde Küçük Artışlara Fakat Sodyum Konsantrasyonunda Büyük Azalmalara Sebep Olur. ADH hücredışı sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli olduğu halde, ADH'nın aşırı düzeyleri arter basıncında veya hücredışı sıvı hacminde nadiren büyük artışlara neden olur. ADH'nın hayvanlara büyük miktarlardaki infüzyonu başlangıçta böbrekte su tutulmasına ve hücredışı sıvı hacminde yüzde 10-15'lik artışa sebep olur. Bu hacim artışına cevap olarak arter basıncı yükselirken, aşırı hacmin büyük kısmı basınç diürezi mekanizması nedeniyle atılır. Kan basıncındaki yükselme basınç natriürezine ve hücredışı sıvıdan sodyum kaybına da sebep olur. ADH infüzyonundan birkaç gün sonra, kan hacmi ve hücredışı sıvı hacmi yüzde 5-10'dan daha fazla yükselmez ve arter basıncı da 10 mm Hg'dan daha az yükselir. Aynı durum, ADH seviyelerinin birkaç kat yükselebileceği *uygunsuz ADH sendromu* olan hastalar için de geçerlidir.

Böylece, *yüksek ADH düzeyleri hücredışı sodyum iyon konsantrasyonunda ciddi azalmalara* sebep olduğu halde, vücut sıvı hacminde veya arter basıncında büyük artışlara neden olmaz. Buna sebep böbreklerde artmış su geriemiliminin hücredışı sodyumun seyrelmesine neden olması ve aynı zamanda, kan basıncındaki küçük artışın basınç natriürezi yoluyla hücredışı sıvıdan idrarla sodyum kaybına neden olmasıdır.

Supraoptik çekirdeklerin harabiyeti nedeniyle ADH salgılama yeteneklerini kaybeden hastalarda idrar hacmi normalin 5-10 katı olabilir. Bu durum, sıvı dengesinin korunması için, hemen her zaman yeteri kadar su içilerek talafi edilir. Eğer su alımı serbest değilse, ADH salgılama yetersizliği kan hacminde ve arter basıncında önemli azalmalara yol açabilir.

BÖBREKTEN ATILMANIN KONTROLÜNDE ATRİYAL NATRİÜRETİK PEPTİDİN ROLÜ

Buraya kadar, hücredışı sıvı hacminin kontrolünde başlıca sodyum tutucu ve su tutucu hormonların rolünü tartıştık. Ancak, birkaç farklı natriüretik hormon da hacim düzenlenmesine katkıda bulunabilir. En önemli natriüretik hormonlardan biri, kalp atriyumu kas liflerinden serbestlenen, *atriyal natriüretik peptit (ANP)* olarak adlandırılan bir peptittir. Bu peptidin salgısını sağlayan uyarının aşırı kan hacminin etkisiyle atriyumların aşırı gerilmesi olduğu düşünülmektedir. ANP kalp atriyumundan serbestlendikten sonra dolaşıma girer ve böbrekler üzerine etki ederek toplayıcı kanallardan sodyum geri emiliminde azalmaya ve GFR'de küçük artışlara sebep olur. ANP'nin bu birleşik etkileri su ve tuz atılmasında artışlara yol açarak aşırı kan hacminin dengelenmesine yardım eder.

ANP seviyelerindeki değişiklikler, muhtemelen su ve tuz alımında artışlar gibi çeşitli bozukluklar sırasında, kan hacmindeki değişiklikleri en aza indirmeye yardım eder. Ancak, ANP'nin aşırı üretimi veya hatta ANP'nin tamamen yokluğu kan hacminde büyük değişikliklere neden olmaz; çünkü basınç natriürezini harekete geçirerek kan basıncında küçük değişikliklerle bu etkilerin üstesinden kolayca gelinebilir. Örneğin, büyük miktarlarda ANP infüzyonu başlangıçta idrarla su ve tuz atılmasını yükseltir ve kan hacminde hafif azalmalara neden olur. ANP fazlalığının sürmesine rağmen, idrar çıkışını normale geri döndüren kan basıncındaki küçük bir azalma ile bu etki 24 saatten daha az bir zamanda normale döndürülür.

SODYUM ALIMINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERE VERİLEN YANITLAR

Normal şartlar altında sodyum ve sıvı atılmasını düzenleyen farklı kontrol sistemlerinin birlikte çalışmasını, diyetle giderek artan miktarda sodyum alımına verilen homeostatik cevapları gözden geçirerek özetleyebiliriz. Daha önce de tartışıldığı gibi, böbrekler normalin 10'da 1'i kadar düşükten normalin 10 katı yüksekliğe kadar değişebilen alımlara uyum sağlayacak şekilde, su ve tuz atılmasını şaşırtıcı biçimde değiştirme yeteneğine sahiptir.

Yüksek Sodyum Alımı Antinatriüretik Sistemleri Baskılar ve Natriüretik Sistemleri Aktive Eder. Sodyum alımı artırıldığında, sodyum atılması başlangıçta alımın hafifçe gerisinde kalır. Bu gecikme toplam sodyum dengesinde küçük bir artışa yol açarak hücredışı sıvı hacminde hafif bir artışa sebep olur. Vücutta sodyum atılmasını artırmada çeşitli mekanizmaları tetikleyen başlıca neden, hücredışı sıvı hacmindeki bu küçük artıştır. Bu mekanizmalar aşağıda yer almaktadır:

1. Pulmoner kan damarları ve sağ atriyumun gerim reseptörlerinden kaynaklanan *düşük-basınç reseptör reflekslerinin aktivasyonu.* Gerim reseptörlerinden çıkan sinyaller beyin sapına gider ve burada böbreklere giden sempatik sinir aktivitesini baskılayarak sodyum geri emilimini azaltırlar. Bu mekanizma büyük miktarlarda tuz ve su alımından sonra ilk birkaç saat için - ya da belki de ilk gün için - en önemli mekanizmadır.
2. Arter basıncında ve hücredışı sıvı hacminde artma *anjiyotensin II oluşumunu baskılar;* anjiyotensin II'nin sodyum geri emilimini artıran normal etkisinin ortadan kalkması sonucu tübül sodyum geri emilimi azalır. Ayrıca, anjiyotensin II'deki düşme aldosteron salgılanmasını azaltır, böylece tübülde sodyum geri emilimi daha da azalır.
3. *Natriüretik sistemlerin,* özellikle ANP'nin *uyarılması* artmış sodyum atılmasının daha da artmasına katkıda bulunur. Böylece, sodyum alımının arttığı durumlarda, natriüretik sistemlerin birlikte aktivasyonu ve sodyum tutucu ve su tutucu sistemlerin baskılanması sodyum atılmasında bir artışa yol açar. Sodyum alımı normal düzeylerin altına düştüğü zaman ters yönde değişiklikler gelişir.
4. Sodyum alımındaki büyük artmalar sonucu oluşan sıvı hacminin genişlemesi *arter basıncında küçük artışlara* sebep olur; bu da basınç natriürezi yoluyla sodyum atılmasını artırır. Daha önce tartışıldığı gibi, eğer sinirsel, hormonal ve böbrek içi mekanizmalar etkin bir şekilde çalışırsa, günlerce süren yüksek sodyum alımlarında bile kan basıncında ölçülebilir artışlar ortaya çıkmaz. Ancak, yüksek sodyum alımı aylarca veya yıllarca sürdürülürse böbrekler hasarlanabilir ve sodyum atılmasında daha az etkin olabilirler. Basınç natriürezi mekanizmalarıyla sodyum dengesinin sağlanması için kan basıncı artışı kaçınılmaz olur.

KAN HACMİNDE VE HÜCREDIŞI SIVI HACMİNDE BÜYÜK ARTIŞLARA NEDEN OLAN DURUMLAR

Kan hacmini ve hücredışı sıvı hacmini oldukça sabit düzeyde koruyan güçlü düzenleyici mekanizmaların varlığına rağmen, bu değişkenlerin her ikisinde de büyük artışlara neden olabilen anormal durumlar vardır. Hemen hemen bütün bu durumlar dolaşım bozukluklarından kaynaklanır.

KALP HASTALIKLARININ NEDEN OLDUĞU ARTMIŞ KAN HACMİ VE HÜCREDIŞI SIVI HACMİ

Konjestif kalp yetmezliğinde, kan hacmi yüzde 15-20 ve hücredışı sıvı hacmi bazen yüzde 200 veya daha fazla artabilir. Bunun nedeni, **Şekil 30-14**'ün tekrar incelenmesi ile anlaşılabilir. Başlangıçta, kalp yetmezliği kalp debisini azaltır ve kan basıncında azalmaya yol açar. Bu da çeşitli sodyum tutucu sistemleri, özellikle renin-anjiyotensin, aldosteron ve sempatik sinir sistemlerini aktive eder. Buna ek olarak, düşük basıncın kendisi böbreklerde su

ve tuz tutulmasına neden olur. Bundan dolayı, böbrekler arter kan basıncını ve kalp debisini normale döndürmek için sıvıyı tutarlar.

Gerçekten, eğer kalp yetmezliği çok ciddi değilse, kan hacmindeki yükselme sıklıkla kalp debisini ve arter basıncını hemen hemen tamamen normale geri döndürebilir ve zayıflamış kalbin yeterli pompalamayı gerçekleştirmesini sağlayan kan ve hücredışı sıvı hacmindeki artış devam etmekle birlikte, sodyum atılması artarak sonunda normale geri döner. Ancak, eğer kalp oldukça zayıflamışsa, kan basıncı idrar debisini normale döndürmeye yetecek kadar artmayabilir. Bu durumda, kişide ciddi dolaşım konjesyonu gelişinceye kadar böbrekler sıvı tutmayı sürdürür ve sonunda, özellikle pulmoner ödeme bağlı ölüm gerçekleşebilir.

Kalp yetmezliği, kalp kapağı hastalıkları ve kalbin doğumsal hastalıklarında, kan hacmindeki artış kan basıncı ve kalp debisini normale döndürmeye yardım eden önemli bir dolaşım kompansasyonudur. Bu durum, zayıflamış kalpte bile yaşamı sürdürecek düzeyde bir kalp debisinin devamına izin verir.

DOLAŞIM KAPASİTESİNDE ARTIŞIN NEDEN OLDUĞU KAN HACMİ ARTIŞI

Vasküler kapasiteyi artıran her durum bu fazladan kapasiteyi dolduracak kan hacmi artışına da sebep olur. Vasküler kapasitede bir artış, başlangıçta ortalama dolaşım doluş basıncını düşürerek (bkz. **Şekil 29-14**) kalp debisinde ve arter basıncında düşmeye yol açar. Basınçtaki düşüş, ek kapasiteyi doldurmaya yetecek kan hacmi artışı gerçekleşinceye kadar böbreklerden su ve tuz tutulmasına sebep olur.

Gebelikte, uterus, plasenta ve kadın vücudunun diğer genişlemiş organlarının artmış vasküler kapasitesi kan hacmini yüzde 15-25 düzeyinde artırır. Benzer şekilde, bacaklarında büyük varisli venleri olan hastalarda, nadiren kan hacmi bu fazladan vasküler kapasiteyi dolduracak kadar artabilir. Bu durumlarda, toplam vasküler yatak yeterince dolup, kan basıncı böbrekten sıvı atılmasının günlük sıvı alımıyla eşlenebildiği düzeye yükselinceye kadar böbrekler su ve tuz tutmaya devam ederler.

HÜCREDIŞI SIVI HACMİNDE BÜYÜK ARTIŞLARA NEDEN OLAN FAKAT KAN HACMİNİN NORMAL OLDUĞU DURUMLAR

Hücredışı sıvı hacminin önemli derecede arttığı fakat kan hacminin normal kaldığı ya da hatta hafifçe azaldığı birkaç durum vardır. Bu durumlar, çoğu kez kan hacminde azalmaya yol açabilen interstisyuma sıvı ve protein sızmasıyla başlar. Bu durumlara böbreklerin cevabı kanama sonrası cevaba benzer. Yani, böbrekler kan hacmini normale döndürme çabası ile su ve tuzu tutarlar. Ancak, sıvının çoğu interstisyuma geçerek daha da fazla ödeme yol açar.

NEFROTİK SENDROM—İDRARLA PLAZMA PROTEİNLERİNİN KAYBI VE BÖBREKLER TARAFINDAN SODYUMUN TUTULMASI

Hücredışı ödeme yol açan genel mekanizmalar Bölüm 25'de gözden geçirilmiştir. Ödemin en önemli klinik nedenlerinden biri *nefrotik sendrom* olarak adlandırılır. Nefrotik sendromda, glomerülün artmış geçirgenliği nedeniyle glomerül kapillerinden, filtrat ve idrara büyük miktarlarda protein sızar. Bazen her gün idrarda 30-50 gr plazma proteini kaybedilebilip plazma protein konsantrasyonu normalin 1/3'ünden daha aza düşebilir. Plazma protein konsantrasyonunda düşme sonucu plazma kolloid ozmotik basıncı azalır. Bu vücudun her tarafındaki kapillerlerinden çeşitli dokulara büyük miktarlarda sıvının filtre olmasına yol açar; böylece ödem gelişir ve plazma hacmi azalır.

Nefrotik sendromda böbrekte sodyum tutulması, plazmadan interstisyel sıvı içine sıvı ve protein sızıntısının aktive ettiği, örneğin renin-anjiyotensin sistemi, aldosteron ve olasılıkla sempatik sinir sistemi gibi çeşitli sodyum-tutucu sistemlerin aktivasyonunu da kapsayan, çok yönlü mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Böbrekler, su ve sodyum tutulmasını plazma hacmi normale yaklaşıncaya kadar sürdürür. Ancak, büyük miktarlarda sodyum ve su tutulması plazma protein konsantrasyonunu daha da seyreltir ve vücut dokuları içine daha fazla sıvı sızmasına sebep olur. Plazma proteinlerini yerine koyacak tedavi yapılmadığı sürece net sonuç, aşırı miktarda hücredışı ödemi oluncaya kadar böbrekler tarafından yoğun sıvı tutulumunun sürdürülmesidir.

KARACİĞER SİROZU—KARACİĞERDE PLAZMA PROTEİNLERİ SENTEZİNİN AZALMASI VE BÖBREKLER TARAFINDAN SODYUMUN TUTULMASI

Karaciğer sirozunda, nefrotik sendromda ortaya çıkan olaylar aynı sırayla ortaya çıkar. Aradaki tek fark, plazma proteinlerinin, karaciğer hücrelerinin harabiyeti nedeniyle yeterince yapılamamalarına bağlı olarak azalmasıdır. Siroz portal kan akımının karaciğer içinden akışını engelleyen karaciğer yapısındaki büyük miktarlarda fibröz doku oluşumuyla da bağlantılıdır. Bu da portal damar yatağı boyunca kapiller basıncı yükselterek *assit* olarak adlandırılan periton boşluğu içine protein ve sıvı sızmasına katkıda bulunur.

Dolaşımdan sıvı ve protein kaybı olduğunda, böbrekteki yanıtlar plazma hacminin azalmasıyla bağlantılı diğer koşullarda gözlenenlere benzer. Yani, böbrekler plazma hacmi ve arter basıncı normale dönünceye kadar su ve tuz tutulmasını sürdürürler. Bazı durumlarda aslında sirozdaki artmış vasküler kapasite nedeniyle plazma hacmi normalin üstüne çıkabilir; portal dolaşımdaki yüksek basınçlar venlerin distansiyonuna yol açarak vasküler kapasiteyi artırabilirler.

Kaynaklar

Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? Am J Physiol Renal Physiol 305:F229, 2013.

Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H: Regulation of phosphate transport in proximal tubules. Pflugers Arch 458:39, 2009.

Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R: The regulation of renal phosphate transport. Adv Chronic Kidney Dis 18:77, 2011.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ: Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. Kidney Int 82:1157, 2012.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W: Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. Physiol Rev 85:319, 2005.

Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. J Am Soc Nephrol 16:15, 2005.

Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL: Recent advances in distal tubular potassium handling. Am J Physiol Renal Physiol 300:F821, 2011.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells. Curr Opin Nephrol Hypertens 14:480. 2005.

Wang WH, Giebisch G: Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. Pflugers Arch 458:157, 2009.

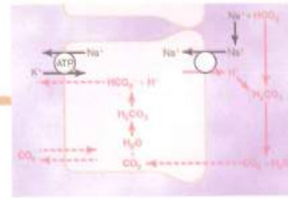
Weiner ID: Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. Semin Nephrol 33:265, 2013.

Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. Semin Nephrol 33:215, 2013.

Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al: Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation 126:2880, 2012.

Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol 28:120, 2008.

Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. Am J Physiol 255:F811, 1988.



BÖLÜM 31

Asit-Baz Düzenlenmesi

Hidrojen iyon (H^+) dengesinin düzenlenmesi birçok yönden vücutta diğer iyonlar için olan düzenlemenin benzeridir. Örneğin, homeostazı oluşturmak için H^+ alımı veya üretimi ile vücuttan net H^+ atılması arasında bir denge olmalıdır. Bu diğer iyonlar için de geçerlidir ve böbrekler vücuttan H^+ atılmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Ancak, hücre dışı sıvısında H^+ konsantrasyonunun hassas bir şekilde kontrolü basitçe böbreklerden H^+ atılması olayı değildir. Hem hücre dışı hem hücre içi sıvıda normal H^+ konsantrasyonunun korunması için kan, hücreler ve akciğerlerin de katıldığı çok sayıda asit-baz tampon mekanizmaları gereklidir.

Bu bölümde, farklı vücut sıvılarında asit-baz kontrol sistemlerinin temel birimlerinden biri olan bikarbonat (HCO_3^-) iyonlarının geri emilimi, üretimi ve atılmasına özel önem verilerek, H^+ konsantrasyonunun düzenlenmesine katkısı olan çeşitli mekanizmalar tartışılmaktadır.

H⁺ KONSANTRASYONU HASSAS OLARAK DÜZENLENMEKTEDİR

Vücuttaki tüm enzim sistemlerinin hemen hepsi H^+ konsantrasyonundan etkilendiklerinden, H^+ konsantrasyonunun hassas bir şekilde düzenlenmesi gereklidir. Bu nedenle, H^+ konsantrasyonundaki değişiklikler hemen hemen tüm hücreleri ve vücut işlevlerini etkiler.

Diğer iyonlarla karşılaştırıldığında, vücut sıvılarında H^+ konsantrasyonu düşük düzeyde tutulmaktadır. Örneğin, hücredışı sıvıdaki sodyum konsantrasyonu (142 mEq/L) ortalama olarak sadece 0,00004 mEq/L olan normal H^+ konsantrasyonundan 3,5 milyon kat kadar daha fazladır. Aynı şekilde önemli olarak, hücredışı sıvıdaki H^+ konsantrasyonundaki normal değişimler sodyum iyon (Na^+) konsantrasyonundaki normal değişimlerin sadece milyonda biri kadardır. Bu nedenle, H^+ düzenlenmesindeki hassasiyet hidrojenin çeşitli hücre işlevleri yönünden önemini vurgulamaktadır.

ASİT VE BAZLAR - TANIMLARI VE ANLAMLARI

Bir hidrojen iyonu, bir hidrojen atomundan ayrılan tek bir serbest protondur. Çözeltilere hidrojen iyonlarını serbestleyebilen hidrojen atomu içeren moleküllere *asit* denilmektedir. Örneğin, hidroklorik asit (HCl) su içinde iyonize olarak hidrojen iyonları (H^+) ve klorür iyonları (Cl^-) oluşturur. Benzer şekilde, karbonik asit (H_2CO_3) suda iyonize olarak H^+ ve bikarbonat iyonları (HCO_3^-) oluşturur.

Baz, H^+ kabul edebilen bir iyon veya moleküldür. Örneğin, HCO_3^- bir bazdır; çünkü $H_2CO_3^-$ oluşturmak üzere H^+ ile birleşebilir. Benzer şekilde, $HPO_4^=$ bir bazdır; çünkü $H_2PO_4^-$ oluşturmak üzere H^+ alabilir. Vücuttaki proteinler de baz gibi işlev yaparlar; çünkü, proteinleri yapan bazı amino asitler kolayca H^+ alabilen net negatif yüklere sahiptirler. Alyuvarlardaki protein hemoglobin ve vücudun diğer hücrelerindeki proteinler vücut bazlarının en önemlileri arasındadırlar.

Baz ve *alkali* terimleri sıklıkla aynı anlamda kullanılmaktadır. *Alkali* bir veya birden fazla alkali metal (sodyum, potasyum, lityum ve benzerleri) ile bir hidroksil iyonu (OH^-) gibi oldukça kuvvetli bazik bir iyonun birleşmesi sonucu oluşan bir moleküldür. Bu moleküllerin bazik bölümleri çözeltiden H^+ almak için hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve dolayısıyla tipik baz olarak kabul edilirler. Benzer nedenlerle, *alkaloz* aşırı miktarda H^+'nin vücut sıvılarından uzaklaştırılmasını ve tersine olarak *asidoz* da fazla H^+ eklenmesini belirtmektedir.

Kuvvetli ve Zayıf Asitler ve Bazlar. Kuvvetli asit, hızlı şekilde ayrışarak çözeltiye özellikle fazla miktarda H^+ verendir. Buna bir örnek, HCl'dir. Zayıf asitler iyonlarına ayrışmaya muhtemelen daha az meyillidirler ve bu nedenle daha az H^+ serbestlerler. Buna örnek ise, H_2CO_3'tür. Kuvvetli baz, H^+ ile çabuk ve güçlü şekilde reaksiyona giren ve böylece hızla çözeltiden H^+ uzaklaştırandır. Tipik örnek H^+ ile reaksiyona girerek su (H_2O) oluşturan OH^-'dir. Tipik zayıf baz ise, HCO_3^-'tır; çünkü, H^+ ile OH^-'e oranla daha zayıf bir şekilde bağlanır. Normal asit-baz düzenlenmesinde görev alan hücredışı sıvıdaki asit ve bazların çoğu zayıf asit ve bazlardır. Detaylı olarak incelediğimiz en önemlileri, karbonik asit (H_2CO_3) ve HCO_3^- bazıdır.

Vücut Sıvılarının Normal H⁺ Konsantrasyonu ve pH Değeri ile Asidoz ve Alkalozda Oluşan Değişiklikler. Kan H^+ konsantrasyonu normalde kesin sınırlar içinde tutulur ve normal değer yaklaşık 0,00004 mEq/L

(40 nEq/L)'dir. Normal değişimler sadece yaklaşık 3 ile 5 nEq/L arasında olur; fakat aşırı durumlarda ölüme neden olmaksızın 10 nEq/L düzeyine kadar düşer ve 160 nEq/L kadar yükseğe de çıkabilir.

Hidrojen iyon konsantrasyonu normalde düşük düzeyde olduğundan ve bu küçük sayılar güçlük oluşturduğundan pH birimi kullanılarak H^+ konsantrasyonunu logaritmik skalada belirtmek adet haline gelmiştir. pH, aşağıdaki formül kullanılarak gerçek H^+ konsantrasyonunu vermektedir (H^+ konsantrasyonu $[H^+]$ litrede *ekivalan* olarak belirtilmektedir).

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

Örneğin, normal $[H^+]$ 40 nEq/L (0.00000004 Eq/L)'dir. Bu nedenle, normal pH:

$$pH = -\log[0{,}00000004]$$
$$pH = 7{,}4$$

Bu formülden pH ile H^+ konsantrasyonunun ters orantılı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, düşük pH yüksek H^+ konsantrasyonu ve yüksek pH ise düşük H^+ konsantrasyonu anlamına gelir.

Arter kanında pH 7,4, venöz kan ve interstisyel sıvılarda ise dokulardan gelen ilave karbondioksit (CO_2) ile oluşturulan H_2CO_3 nedeniyle pH yaklaşık 7,35 düzeyindedir (**Tablo 31-1**). Normal arter kanı pH değeri 7,4 olduğundan pH bu değerin altına düştüğünde kişide *asidoz* olduğu ve pH 7,4 üstüne çıktığında ise *alkaloz* olduğu kabul edilir. Bir insanın birkaç saatten fazla yaşayabileceği en düşük pH değeri yaklaşık 6,8 ve en yüksek sınır ise yaklaşık 8,0'dir.

Hücrelerin metabolizma sonucu asit, özellikle, H_2CO_3 üretmeleri nedeniyle hücreiçi pH genellikle plazma pH değerinden hafifçe düşüktür. Hücre tipine bağlı olarak hücreiçi sıvı pH değerinin 6,0 ile 7,4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Dokularda hipoksi ve dokulara yetersiz kan akımı asit birikimine neden olur ve hücreiçi pH'yı düşürebilir.

Hücredışı sıvının asit-baz durumuna bağlı olarak idrar pH değeri 4,5-8,0 arasında değişebilir. İleride anlatıldığı gibi, böbrekler değişen oranlarda asit veya baz atarak hücredışı sıvılardaki H^+ iyon konsantrasyonundaki anormallikleri düzenlemede başlıca rolü oynamaktadır.

Tablo 31-1 Vücut Sıvılarının pH ve H^+ Konsantrasyonları

	H^+ Konsantrasyonu (mEq/L)	pH
Hücredışı sıvı		
Arteryel kan	$4{,}0 \times 10^{-5}$	7,40
Venöz kan	$4{,}5 \times 10^{-5}$	7,35
İnterstisyel sıvı	$4{,}5 \times 10^{-5}$	7,35
Hücreiçi sıvı	1×10^{-3} ile 4×10^{-5} arası	6,0-7,4
İdrar	3×10^{-2} ile 1×10^{-5} arası	4,5-8,0
Mide HCl'si	160	0,8

Asidik vücut sıvıları için en uç örnek, Bölüm 65'de anlatıldığı gibi, mide mukozasındaki oksintik (paryetal) hücrelerin mide içine salgıladığı HCl salgısıdır. Bu hücrelerdeki H^+ konsantrasyonu kanın hidrojen konsantrasyonundan yaklaşık 4 milyon kez daha fazla olup pH 0,8 düzeyindedir. Bu bölümün ilerdeki kısımlarında hücredışı sıvıda H^+ konsantrasyonu tartışılmaktadır.

H^+ KONSANTRASYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERE KARŞI SAVUNMA: TAMPONLAR, AKCİĞERLER VE BÖBREKLER

Asidoz ve alkalozu önlemek için vücut sıvılarında H^+ konsantrasyonunu üç temel sistem düzenler: (1) *vücut sıvılarının kimyasal asit-baz tampon sistemleri,* H^+ konsantrasyonunda aşırı değişimi engellemek için bir asit veya bir baz ile hızla birleşirler; (2) *solunum merkezi,* hücredışı sıvılardan CO_2'in (ve böylece karbonik asidin) uzaklaştırılmasını düzenler ve (3) *böbrekler,* asidoz veya alkaloz sırasında asit veya alkali idrar çıkarılmasını sağlayarak hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunu normale döndürür.

Hidrojen iyon konsantrasyonunda bir değişiklik olduğu zaman, vücut sıvılarındaki tampon sistemleri bu değişikliği en düşük düzeyde tutmak için saniyeler içinde harekete geçerler. Tampon sistemler vücuttan H^+ atmaz veya vücuda H^+ eklemez; fakat, denge yeniden kuruluncaya kadar onları bağlı tutar.

İkinci savunma hattı olan *solunum sistemi* de vücutta CO_2 ve böylece H_2CO_3'in azaltılmasını temin etmek için birkaç dakika içinde etkili olur.

Bu iki savunma hattı, yavaş cevap veren üçüncü savunma hattı olan *böbrekler* vücuttan fazla asit veya baz atılmasını sağlayıncaya kadar H^+ konsantrasyonunun fazla değişmesini engeller. Böbrekler diğer iki savunma sistemine göre görece yavaş ve saatlerden günlere kadar uzayan sürede cevap vermelerine rağmen asit-baz düzenleme sisteminin en güçlüsüdürler.

VÜCUT SIVILARINDA H^+'NİN TAMPONLANMASI

Tampon, çift yönlü reaksiyonla H^+ bağlayan herhangi bir maddedir. Tamponlama reaksiyonunun genel formülü şu şekildedir;



$$\text{Tampon} + H^+ \rightleftharpoons \text{H Tampon}$$

Bu örnekte, serbest H^+ tamponla bağlanarak zayıf bir asit (H tampon) oluşturur. Bu da ya çözünmeyen bir molekül olarak kalır veya tekrar ayrılarak tampon ve H^+ oluşturur. H^+ konsantrasyonu arttığı zaman reaksiyon sağa doğru yöneltilir ve tampon mevcut olduğu sürece daha fazla H^+ tampona bağlanır. Bunun aksine, H^+ konsantrasyonu azaldığı zaman reaksiyon sola doğru yöneltilir ve H^+ tampondan ayrılır. Bu şekilde H^+ konsantrasyonundaki değişiklikler en düşük düzeyde tutulur.

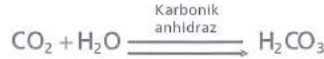
Vücutta her gün büyük miktarda asit oluştuğu ve vücut sıvılarında düşük H^+ konsantrasyonu bulunduğu göz önüne alındığında, vücut sıvı tamponlarının önemi hemen anlaşılır. Örneğin, her gün yaklaşık 80 miliekivalan H^+ alınır veya metabolizma sonucu üretilirken, vücut sıvılarının H^+ konsantrasyonu normalde sadece 0,00004 mEq/L'dir. Tamponlama olmasa, günlük alınan ve üretilen asit, vücut sıvı H^+ konsantrasyonunda çok büyük ölümcül değişikliklere neden olabilirdi.

Asit-baz tamponlarının etkileri, hücredışı sıvıda miktar olarak en önemlisi olan bikarbonat tampon sistemi incelenerek belki de en iyi şekilde açıklanabilir.

BİKARBONAT TAMPON SİSTEMİ

Bikarbonat tampon sistemi, içinde iki madde bulunan bir su çözeltisidir: (1) zayıf bir asit, H_2CO_3 ve (2) sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) gibi bir bikarbonat tuzu.

H_2CO_3 vücutta CO_2'in H_2O ile reaksiyonu sonucu oluşturulur:



$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Karbonik anhidraz}} H_2CO_3$$

Bu reaksiyon yavaştır ve *karbonik anhidraz* enzimi olmadığında çok az miktarda H_2CO_3 oluşturulur. Bu enzim özellikle CO_2'nin serbestlendiği akciğer alveollerinin duvarlarında çok miktarda mevcuttur. Karbonik anhidraz ayrıca CO_2'in H_2O ile reaksiyona girerek H_2CO_3 oluşturduğu böbrek tübüllerinin epitel hücrelerinde de bulunmaktadır.

H_2CO_3 zayıfça iyonize olarak küçük miktarlarda H^+ ve HCO_3^- oluşturur:



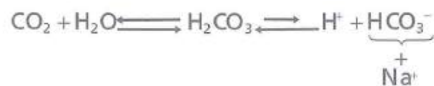
$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Bu sistemin ikinci bileşeni hücredışı sıvıda çoğunlukla sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) olarak bulunan bikarbonat tuzlarıdır. $NaHCO_3$ neredeyse tamamen iyonize olarak aşağıdaki şekilde HCO_3^- ve Na^+ oluşturur:



$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

Şimdi tüm sistemi bir araya koyarsak şunu görürüz:



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

H_2CO_3'ün zayıf olarak ayrışması nedeniyle H^+ konsantrasyonu ileri derecede azdır.

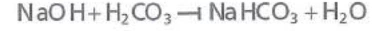
Bikarbonat tampon çözeltisine HCl gibi kuvvetli bir asit ilave edildiğinde, asitten oluşan ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$) hidrojen iyon konsantrasyonu artışı HCO_3^- tarafından tamponlanır.



$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

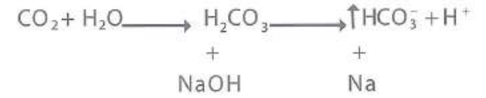
Sonuçta, daha fazla H_2CO_3 oluşturularak CO_2 ve H_2O üretiminin artmasına neden olur. Bu reaksiyonda kuvvetli asitteki (HCl) hidrojen iyonlarının HCO_3^- ile reaksiyona girerek çok zayıf bir asit olan H_2CO_3'i ve bunun da CO_2 ve H_2O oluşturduğu görülmektedir. CO_2 fazlalığı solunumu güçlü bir şekilde uyarır ve bu da hücredışı sıvıdaki CO_2'nin atılmasını sağlar.

Bikarbonat tampon çözeltisine sodyum hidroksit (NaOH) gibi kuvvetli bir baz ilave edildiğinde reaksiyonların tersi oluşur:



$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Bu durumda, NaOH'deki OH^- daha fazla HCO_3^- oluşturmak için H_2CO_s ile birleşir. Böylece, zayıf baz olan $NaHCO_3$ kuvvetli baz olan NaOH'in yerini alır. Aynı zamanda, H_2CO_3 konsantrasyonu azalır (NaOH ile reaksiyona girdiği için) ve H_2CO_s'ü yerine koymak için H_2O ile birleşmek üzere daha fazla CO_2 oluşumuna neden olur.



$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow \uparrow HCO_3^- + H^+$$
$$\quad + NaOH \qquad + Na$$

Böylece bunların net sonucunda, kan CO_2 düzeyi azalma eğilimi gösterir. Ancak, kanda CO_2'nin azalması solunumu inhibe eder ve solunumla atılan CO_2 miktarı azalır. Kanda oluşan HCO_3^- artışı böbreklerde HCO_3^- atılmasının artırılması ile telafi edilir.

Bikarbonat Tampon Sisteminin Nicel Dinamiği

H_2CO_3 dahil tüm asitler belli ölçüde iyonize olurlar. Kütlesel denge gözönüne alındığında, H^+ ve HCO_3^- konsantrasyonları H_2CO_3 konsantrasyonu ile orantılıdır.



$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Herhangi bir asit için, asidin konsantrasyonu ile ayrışan iyonlarının konsantrasyonu arasındaki ilişki *disosiyasyon sabiti K'* olarak tanımlanır:

$$K' = \frac{H^+ x\ HCO_3^-}{H_2CO_3} \qquad (1)$$

Bu eşitlik, bir H_2CO_3 çözeltisindeki serbest H^+ miktarını şu şekilde gösterir:

$$H^+ = K x \frac{H_2CO_2}{HCO_3^-} \qquad (2)$$

Ayrışmamış H_2CO_3 konsantrasyonu çözelti içinde ölçülemez çünkü hızla CO_2 ve H_2O veya H^+ ve HCO_3^- şeklinde ayrışır. Bununla birlikte, kanda eriyen CO_2 ayrışmamış H_2CO_2 miktarı ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla, eşitlik (2) yeniden şu şekilde yazılabilir.

$$H^+ = K x \frac{CO_2}{HCO_3^-} \qquad (3)$$

H_2CO_3 ve CO_2 arasındaki oran 1/400 olduğundan eşitlik (3) için disosiyasyon sabiti (K), eşitlik (2)'deki disosiyasyon sabitinin (K') sadece yaklaşık 1/400'ü kadardır.

Eşitlik (3) çözeltide eriyen toplam CO_2 miktarı şeklinde yazılabilir. Bununla birlikte, birçok klinik laboratuvar gerçek

CO_2 miktarı yerine kan CO_2 basıncını (Pco_2) ölçmektedir. Ancak kandaki CO_2 miktarı, Pco_2 ile CO_2'nin eriyebilirle katsayının çarpımının doğrusal bir fonksiyonudur; fizyolojik koşullarda, CO_2'nin eriyebilme katsayısı vücut ısısında 0,03 mmol/mm Hg'dır. Yani, ölçülen her Pco_2 mm Hg basıncı için kanda 0,03 milimol H_2CO_3 bulunmaktadır. Bu nedenle, eşitlik (3) şu şekilde yeniden yazılabilir:

$$H^+ = K \times \frac{(0.03 \cdot Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (4)$$

Henderson-Hasselbalch Eşitliği. Yukarıda anlatıldığı gibi, H^+-konsantrasyonunu gerçek konsantrasyon yerine pH birimi ile ifade etmek daha yaygındır. Hatırlarsak pH, pH = -log H^+ şeklinde tanımlanır.

Disosiyasyon sabiti (pK) de benzer şekilde ifade edilebilir:

$$pK = -\log K$$

Böylece, eşitlik (4)'deki H^+ konsantrasyonunu, eşitliğin negatif logaritmasını alarak şu şekilde ifade edebiliriz:

$$-\log H^+ = \log pK - \log \frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Böylece,

$$pH = pK - \log \frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (6)$$

Negatif logaritma ile işlem yapmak yerine, logaritma kurallarını uygulayarak, logaritma değerini ters çevirmek ve son bölümdeki pay ve paydanın yerlerini değiştirmek şu eşitliği verir:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0.03 \times Pco_2)} \quad (7)$$

Bikarbonat tampon sistemi için pH değeri 6,1 olduğundan eşitlik (7) şu şekilde yeniden yazılabilir.

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times Pco_2} \quad (8)$$

Eşitlik (8) Henderson-Hasselbalch eşitliğidir ve bu eşitlik kullanılarak bikarbonat iyonunun molar konsantrasyonu ve Pco_2 biliniyorsa bir sıvının pH değeri hesaplanabilir.

Henderson-Hasselbalch eşitliğinden bikarbonat iyon konsantrasyonundaki bir artışın pH artışına neden olduğu ve asit-baz dengesini alkaloza doğru kaydırdığı belirgindir. Pco_2 değerindeki bir artış pH azalmasına neden olur ve asit-baz dengesini asidoza doğru kaydırır.

Henderson-Hasselbalch eşitliği, hücredışı sıvıda normal pH düzenlenmesinin ve asit-baz dengesininin belirleyicilerini tanımlamanın yanı sıra, hücredışı sıvısının asit ve baz yapısının fizyolojik kontrolü hakkında da bilgi verir. Daha ileride anlatıldığı gibi, *HCO_3^- konsantrasyonu temelde böbrekler tarafından düzenlenirken hücredışı sıvıdaki Pco_2 düzeyi solunum hızı tarafından düzenlenir.* Solunum hızının artırılması ile akciğerler daha fazla CO_2'yi plazmadan uzaklaştırır, solunum hızının yavaşlatılması ile akciğerler Pco_2'yi artırır. Normal fizyolojik asit-baz homeostazı bu iki organın, akciğerler ve böbreklerin, koordineli çalışması ile sağlanır ve bu kontrol mekanizmalarından biri veya ikisi de çalışmadığında hücredışı sıvısındaki Pco_2 veya HCO_3^- konsantrasyonu değişir ve asit-baz dengesi bozuklukları oluşur.



Şekil 31-1. HCO_3^- ve CO_2 (veya H_2CO_3) şeklindeki tamponların yüzdeleri değiştiğinde hücredışı sıvısındaki pH'yı gösteren bikarbonat tampon sistemi için titrasyon eğrisi.

Asit-baz dengesi bozuklukları hücredışı sıvısındaki HCO_3^- konsantrasyonunda oluşan bir değişiklik sonucu geliştiği zaman *metabolik* asit-baz bozukluğu olarak isimlendirilir. Bu nedenle, HCO_3^- konsantrasyonunda azalma sonucu oluşan asidoza *metabolik asidoz*, HCO_3^- konsantrasyonunda artış sonucu olan alkaloza ise *metabolik alkaloz* denilmektedir. Pco_2'de bir artış sonucu olan asidoza *solunumsal asidoz*, Pco_2'de azalma sonucu olan alkaloza da *solunumsal alkaloz* adı verilir.

Bikarbonat Tampon Sistemi Titrasyon Eğrisi. Hücredışı sıvısındaki HCO_3^-'ın CO_2'e oranı değiştiğinde gelişen hücredışı sıvısının pH değeri değişimleri **Şekil 31-1**'de gösterilmektedir. Bu iki bileşenlerin konsantrasyonları eşit olduğunda, eşitlik (8)'in sağ tarafı log 1 olur ve bu da sıfırdır. Bu nedenle, tampon sistemin iki bileşeni eşit olduğunda solüsyonun pH değeri bikarbonat tampon sisteminin pK değerinin (6,1) aynısı olur. Sisteme baz ilave edildiğinde, erimiş CO_2'in bir kısmı HCO_3^-'e çevrilir ve bu da HCO_3^-/CO_2 oranının artmasına neden olarak Henderson-Hasselbalch eşitliğinden anlaşılacağı gibi pH'yı artırır. Asit ilave edildiğinde, HCO_3^- ile tamponlanır ve sonra erimiş CO_2'ye dönüştürülerek HCO_3^-/CO_2 oranı ve hücredışı sıvısının pH'sı azaltılır.

"Tampon Gücü" Tampon Maddelerin Miktarları ve Görece Konsantrasyonları ile Belirlenir. **Şekil 31-1**'deki titrasyon eğrisinde birçok nokta bellidir. Birincisi, tampon sistemdeki bileşenlerin her biri (HCO_3^- ve CO_2) toplam konsantrasyonunun yüzde 50'sini oluşturuyorsa sistemin pH'sı, pK ile aynı olur. İkinci olarak, tampon sistemin en etkili olduğu yer pH'nın sistem pK'sına yakın bulunduğu eğrinin orta noktasıdır. Bu fenomenin anlamı, sisteme giren herhangi bir miktardaki asit veya baz için pH değişiminin, pH'nın sistemin pK'sına yakın olması halinde, en düşük düzeyde olmasıdır. Tampon sistem, pK'nın her iki tarafında 1,0 pH birimi kadar daha etkili olmayı sürdürür. Bikarbonat tampon sistemi

pH 5,1'den 7,1 birime kadar değişim gösterir. Bu sınırların ötesinde tamponlama gücü hızla azalır. Tüm CO_2'in tamamı HCO_3^-'e çevrildiğinde veya HCO_3^-'ın tamamı CO_2'e dönüştürüldüğü zaman tamponlama gücü tükenmiş olur.

Bir sistemdeki tamponun gücünü belirlemede tamponların mutlak konsantrasyonları da önemli bir faktördür. Tamponların konsantrasyonları düşük olduğunda solüsyona çok az miktarlarda asit veya baz ilave edilmesi pH'yı belirgin şekilde değiştirir.

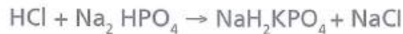
Bikarbonat Tampon Sistemi En Önemli Hücredışı Tampondur. **Şekil 31-1**'deki titrasyon eğrisine bakarak, bikarbonat tampon sisteminin güçlü olduğu tahmin edilemez. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, bikarbonat tampon sistemin pK değeri 6,1 iken hücredışı sıvı pH'sı yaklaşık 7,4 kadardır. Bunun anlamı, HCO_3^- şeklindeki bikarbonat tampon sisteminin erimiş CO_2 şekline oranla yaklaşık 20 kat daha fazla olmasıdır. Bu nedenle, bu sistem, tamponlama eğrisinde eğimin düşük ve tamponlama gücünün zayıf olduğu bölümde etkili olmaktadır. İkincisi, bikarbonat sisteminin iki elemanının, CO_2 ve HCO_3^-'in konsantrasyonları fazla değildir.

Bu özelliklere rağmen bikarbonat tampon sistemi vücuttaki en güçlü hücredışı tampon sistemidir. Bu belirgin çelişki genellikle tampon sistemin iki elemanı, HCO_3^- ve CO_2 düzeylerinin, aşağıda açıklandığı gibi sırasıyla böbrekler ve akciğerler tarafından düzenlenmesi nedeniyle olur. Bu düzenlemenin sonucu olarak hücredışı sıvının pH düzeyi, böbrekler tarafından HCO_3^- atılmasının veya sentezinin ve akciğerler tarafından da CO_2 atılma hızının düzenlenmesi ile hassas bir şekilde kontrol edilir.

FOSFAT TAMPON SİSTEMİ

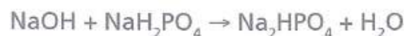
Fosfat tampon sistemi hücredışı sıvı tamponu olarak büyük bir öneme sahip olmamasına rağmen, tübül sıvısının ve hücreiçi sıvıların tamponlanmasında başlıca rolü oynamaktadır.

Fosfat tampon sisteminin ana elemanları H_2PO_4 ve $HPO_4^=$'dır. Bu iki madde karışımına HCl gibi kuvvetli bir asit ilave edildiğinde, $HPO_4^=$ bazı tarafından hidrojen alınır ve $H_2PO_4^-$'ye dönüştürülür.



Bu reaksiyon sonucunda, kuvvetli asit HCl, zayıf asit NaH_2PO_4 ile yer değiştirir ve pH'daki azalma en düşük düzeyde tutulur.

Tampon sisteme NaOH gibi kuvvetli bir baz girdiğinde OH', H_2PO_4' ile tamponlanarak $HPO_4^=$ + H_2O oluşturur.



Bu durumda, kuvvetli baz NaOH zayıf bir baz olan NaH_2PO_4 ile yer değiştirerek pH'da sadece çok hafif bir artışa neden olur.

Fosfat tampon sisteminin pK değeri 6,8'dir ve bu değer vücut sıvılarının normal pH değeri olan 7,4'ten fazla farklı değildir; bu durum sistemin maksimuma yakın tamponlama gücünde çalışmasına imkan verir. Ancak, hücredışı sıvıdaki konsantrasyonu düşüktür ve bikarbonat tampon konsantrasyonunun yaklaşık yüzde 8 kadarıdır. Bu nedenle, hücredışı sıvıdaki fosfat sisteminin toplam tamponlama gücü, bikarbonat tampon sisteminden çok daha azdır.

Hücredışı tampon olarak çok küçük rolünün aksine, *fosfat tampon sistemi özellikle böbrek tübül sıvısında iki nedenle çok önemlidir:* (1) fosfat genellikle tübülde yüksek konsantrasyona ulaşır ve böylece fosfat sisteminin tamponlama gücünü artırır ve (2) tübül sıvısının genellikle hücredışı sıvıya göre belirgin şekilde daha düşük pH değerine sahip olması tamponun işlem görme aralığını sistemin pK değerine (6,8) yakın bir değere getirir.

Fosfat tampon sistemi hücreiçi sıvısının tamponlanmasında da önemlidir; çünkü, bu sıvılardaki fosfat konsantrasyonu hücredışı sıvılardakinden birkaç kat daha fazladır. Ayrıca hücreiçi sıvıların pH değerleri de hücredışı sıvılarınkinden düşük olduğundan, hücredışı sıvılara kıyasla fosfat tampon sisteminin pK değerine genellikle daha yakındır.

PROTEİNLER ÖNEMLİ HÜCREİÇİ TAMPONLARIDIR

Proteinler özellikle hücrelerin içindeki yüksek konsantrasyonları nedeniyle vücutta en fazla bulunan tamponlar arasındadır.

Hücrelerin pH'sı hücredışı sıvınınkinden hafifçe düşük olmasına rağmen yine de hücredışı sıvı pH değişimleri ile orantılı olarak değişirler. Hücre zarında hafif H^+ ve HCO_3^- difüzyonu vardır. Eritrositlerdeki hızlı geçiş ve dengelenme dışında, hücre içinde bu iyonların hücredışı sıvı ile dengelenmesi birkaç saati almaktadır. Bununla birlikte, CO_2 bütün hücre zarlarından kolayca geçebilir. *Bikarbonat tampon sisteminin elemanlarının bu difüzyonu, hücredışı pH düzeyinde değişimler olduğu zaman hücreiçi sıvıların pH'sının değişmesine neden olur.* Bu nedenle, hücrelerin içindeki tampon sistemleri hücredışı sıvıların pH değişimlerini engeller ancak maksimum olarak etkin olabilmeleri için birkaç saat gereklidir.

Eritrositlerde hemoglobin (Hb) önemli bir tampondur:



Vücut sıvılarındaki toplam kimyasal tamponlamanın yaklaşık yüzde 60-70 kadarı hücreler içindedir ve bunun büyük çoğunluğu da hücreiçi proteinlerinden kaynaklanır. Ancak eritrositler hariç, H^+ ve HCO_3^-'in hücre zarlarından yavaş geçişi, hücreiçi proteinlerinin hücredışı asit-baz anormalliklerini tamponlamadaki maksimum etkilerini birkaç saat geciktirir.

Hücrelerin içindeki yüksek protein konsantrasyonuna ilaveten tamponlama güçlerine katkı sağlayan diğer bir faktör de bu protein sistemlerindeki pK değerinin hücreiçi pH değerine oldukça yakın olmasıdır.

İzohidrik Prensibi: Ortak Bir Çözeltideki Tüm Tamponlar Aynı H^+ Konsantrasyonu ile Dengededir

Vücut sıvılarındaki tampon sistemlerini her biri tek başına etki yapıyormuş gibi tartışmaktayız. Ancak, H^+ tüm bu sistemlerdeki reaksiyonlarda ortak olduğundan tümü birlikte çalışır. Bu nedenle, hücredışı sıvısında H^+ konsantrasyonunda bir değişiklik olduğu zaman tampon sistemlerinin dengesi de değişir. Bu işleme *izohidrik prensibi* denir ve aşağıdaki formül ile gösterilir.

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

K_1, K_2 ve K_3 sırasıyla üç asitin disosiyasyon sabitleridir; HA_1, HA_2, HA_3 ve A_1, A_2, A_3 ise üç tampon sistemindeki bazları oluşturan serbest negatif iyonlarının konsantrasyonlarıdır.

Bu prensibin anlamı şudur: tampon sistemlerinin birini değiştiren herhangi bir durum diğerlerinin tümünün de dengesini değiştirir; çünkü tampon sistemler gerçekte birbirleri arasında H^+ alıp vererek tamponlama yaparlar.

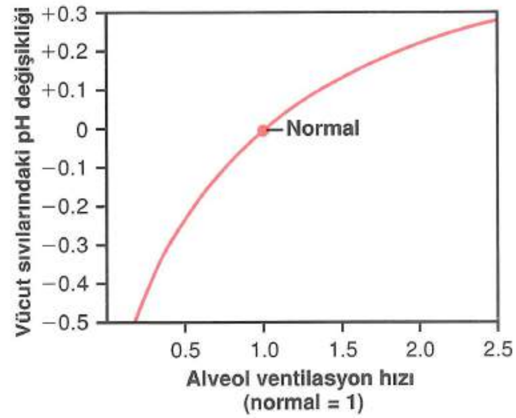
ASİT-BAZ DENGESİNDE SOLUNUMSAL DÜZENLEME

Asit-baz bozukluklarında ikinci savunma hattı, hücredışı sıvıdaki CO_2 konsantrasyonunun akciğerler tarafından kontrolüdür. Ventilasyondaki artış hücredışı sıvıdan CO_2 atılmasını sağlar ve kütle etkisiyle H^+ konsantrasyonunu azaltır. Bunun tersine, ventilasyonun azalması CO_2'i artırır ve böylece hücredışı sıvıda H^+ konsantrasyonu artar.

CO_2'İN AKCİĞERLER YOLUYLA UZAKLAŞTIRILMASI METABOLİK CO_2 OLUŞUMUNU DENGELER

CO_2 sürekli olarak hücreiçi metabolik işlemlerle vücutta oluşturulmaktadır. Oluşturulduktan sonra hücrelerden interstisyel sıvıya ve kana difüze olur ve kanla akciğerlere taşınır, orada alveollere difüze olur ve sonra pulmoner ventilasyon ile atmosfere atılır. Hücredışı sıvılarda erimiş halde yaklaşık 1,2 mol/L CO_2 bulunur ve bu da 40 mm Hg Pco_2'e eşittir.

Eğer metabolik olarak CO_2 oluşum hızı artarsa, hücredışı sıvısında Pco_2 düzeyi de benzer şekilde artar. Bunun aksine, metabolizma hızında azalma Pco_2 düzeyini düşürür. Eğer ventilasyon hızı artarsa, akciğerlerden CO_2 atılır ve hücredışı sıvıda Pco_2 düşer. Bu nedenle, pulmoner ventilasyonda veya dokularda CO_2 oluşum hızında oluşan değişimler hücredışı sıvıda Pco_2'yi değiştirebilir.



Şekil 31-2. Alveol ventilasyon hızının artması veya azalmasının neden olduğu hücredışı sıvısındaki pH değişiminin normalin katları şeklinde gösterilmesi.

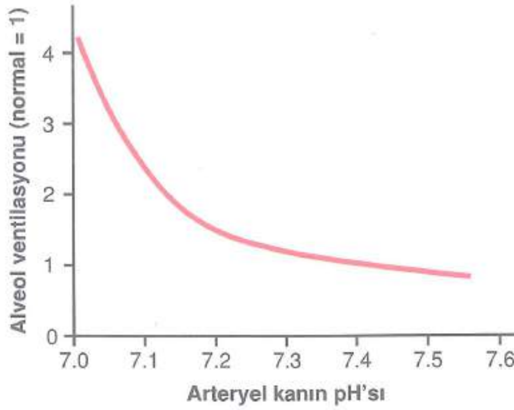
ALVEOL VENTİLASYONUNU ARTIRMAK HÜCREDIŞI SIVIDA H^+ KONSANTRASYONUNU AZALTIR VE pH'YI YÜKSELTİR

Eğer metabolik CO_2 oluşumu sabit kalırsa, hücredışı sıvıdaki Pco_2'yi etkileyen yegane faktör alveol ventilasyon hızıdır. Alveol ventilasyon hızı ne kadar yüksek olursa Pco_2 o kadar düşer ve tersine olarak alveol ventilasyon hızı ne kadar düşerse Pco_2 o kadar yüksek olur. Daha önce tartışıldığı gibi, CO_2 konsantrasyonu arttığı zaman H_2CO_3 konsantrasyonu ve H^+ konsantrasyonu da artarak hücredışı sıvı pH'sını düşürürler.

Şekil 31-2, alveol ventilasyonunun hızının azalması veya artması sonucunda kanda oluşan yaklaşık pH değişimlerini göstermektedir. Alveol ventilasyonunun normalin iki katına çıkmasının hücredışı sıvı pH değerini yaklaşık 0,23 kadar artırdığına dikkat ediniz. Alveol ventilasyonu normal olduğunda, vücut sıvılarının pH'sı 7,40 ise, ventilasyon hızını iki kat artırmak pH'yı yaklaşık 7,63'e çıkarır. Bunun aksine, alveol ventilasyonunun normalin dörtte birine inmesi pH'yı 0,45 azaltır. Yani, normal ventilasyonda pH 7,4 ise, ventilasyonun normalin dörtte birine inmesi pH'yı 6,95'e indirir. Alveol ventilasyon hızı belirgin bir şekilde sıfıra kadar düşüp normalin 15 katı kadar yüksek değere çıkabildiğinden, vücut sıvılarının pH düzeyinin solunum sistemi tarafından ne kadar değiştirilebileceği kolayca anlaşılabilir.

H^+ KONSANTRASYONUNDA ARTIŞ ALVEOL VENTİLASYONUNU UYARIR

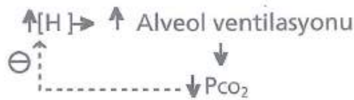
Alveol ventilasyon hızı sadece vücut sıvılarındaki Pco_2 düzeyini değiştirerek H^+ konsantrasyonunu etkilemez, H^+ konsantrasyonu da alveol ventilasyon hızını etkiler. **Şekil 31-3,** alveol ventilasyon hızının normalin 4-5 ka-



Şekil 31-3. Kan pH düzeyinin alveol ventilasyonu hızına etkisi.

tına çıkmasının pH değerinin normal değer olan 7,4'ten vücut için kuvvetli asit değer olan 7,0'ye azalmasını göstermektedir. Bunun aksine, plazma pH'sı 7,4'ün üzerine çıktığında, ventilasyon hızında azalma gerçekleşir. Şekilde görüleceği gibi, birim pH değişimi başına ventilasyon hızındaki değişim, düşük pH düzeylerinde (artan H^+ konsantrasyonunda) yüksek pH düzeylerine oranla daha fazladır. Bu fenomenin nedeni, pH düzeyindeki artışa (H^+ konsantrasyonunda azalma) bağlı olarak alveol ventilasyon hızı azaldıkça kana eklenen oksijen miktarının azalması ve kandaki oksijen parsiyel basıncının da (Po_2) azalmasıdır; bu da ventilasyon hızını uyarır. Bu nedenle, pH'daki artışa yanıt olarak gelişen solunumsal kompansasyon pH düzeyindeki belirgin bir azalışta olduğu kadar etkin değildir.

H^+ Konsantrasyonunun Solunum Sistemi ile Geribildirim Kontrolü. Artan H^+ konsantrasyonu solunumu uyardığı ve bunun karşılığında artan alveol ventilasyonu H^+ konsantrasyonunu azalttığı için, solunum sistemi H^+ konsantrasyonunun kontrolünde tipik bir negatif geribildirim kontrol mekanizması olarak görev alır:



Yani, H^+ konsantrasyonu ne zaman normalin üzerine çıkarsa solunum sistemi uyarılır ve alveol ventilasyonu artar. Bu işlem hücredışı sıvılardaki Pco_2'i düşürür ve H^+ konsantrasyonunu normal değerine indirir. Bunun aksine, H^+ konsantrasyonu normalin altına düştüğünde solunum sistemi baskılanır, alveol ventilasyonu azalır ve H^+ konsantrasyonu normal düzeyine yükselir.

H^+ Konsantrasyonunun Solunumsal Kontrolünün Etkinliği. Solunum sistemi dışındaki bozukluklar pH düzeyini değiştirdiği zaman, solunumsal kontrol hidrojen iyon konsantrasyonunu tam olarak normale getiremez. Normalde, H^+ konsantrasyonunu kontrol eden solunum mekanizması yaklaşık yüzde 50-75 arasında bir etkinliğe sahiptir ve bu da l'e 3 bir *geribildirim kazancına* karşılık gelmektedir. Eğer hücredışı sıvıya asit ilavesiyle pH aniden artırılırsa ve pH 7,4'ten 7,0'ye düşerse, solunum sistemi pH değerini yaklaşık 7,2 veya 7,3'e geri döndürür. Bu yanıt 3-12 dakika içinde gerçekleşir.

Solunum Sisteminin Tamponlama Gücü. *Asit-baz dengesinin solunumsal düzenlenmesi fizyolojik tipte bir tampon sistemdir;* çünkü, yavaş cevap veren böbrekler dengesizliği giderinceye kadar hızla harekete geçer ve H^+ konsantrasyonunun çok fazla değişmesini önler. Genel olarak, solunum sisteminin tüm tamponlama kapasitesi hücredışı sıvıdaki diğer kimyasal tamponların birleşiminden 1-2 kat kadar daha fazladır. Yani, bu mekanizma ile kimyasal tamponların tamponlandığının bir veya iki katı kadar asit veya baz tamponlanır.

Akciğer İşlevlerinde Bozukluk Solunumsal Asidoza Yol Açabilir. Buraya kadar *normal* solunumsal mekanizmanın H^+ konsantrasyonundaki değişiklikleri tamponlamadaki rolünü tartıştık. Ancak, *solunumdaki anormallikler* de H^+ konsantrasyonunda değişimlere neden olabilir. Örneğin, şiddetli amfizem gibi bir akciğer işlev bozukluğu, akciğerlerin CO_2'i uzaklaştırma yeteneğini azaltır ve bu da hücredışı sıvıda CO_2 birikimine ve *solunumsal asidoza* doğru bir eğilime neden olur. Ayrıca, metabolik asidoza cevap verme yeteneği de bozulmuştur; çünkü, artan ventilasyon yoluyla oluşan Pco_2'deki normal kompansatuvar azalmalar da bozulmuştur. Bu durumlarda, böbrekler hücredışı sıvıda başlangıçta oluşan kimyasal tamponlama sonrasında pH'yı normale döndüren yegane fizyolojik mekanizma olarak kalırlar.

ASİT-BAZ DENGESİNİN BÖBREKLER TARAFINDAN KONTROLÜ

Böbrekler asidik veya bazik idrar atılmasını sağlayarak asit-baz dengesini kontrol ederler. Asidik idrar çıkarılması, hücredışı sıvıdaki asit miktarını azaltırken, bazik idrar çıkarılması hücredışı sıvıdan bazın uzaklaşmasını sağlar.

Böbreklerin asidik veya bazik idrar çıkarmasını sağlayan mekanizma şu şekildedir: Tübüllere sürekli büyük miktarlarda HCO_3^- filtre edilir ve eğer bu idrarla atılırsa kandan baz uzaklaştırılmış olur. Diğer taraftan, tübül lümenine tübül epitel hücreleri tarafından çok miktarda H^+ de salgılanır ve böylece kandan asit uzaklaştırılmış olur. Eğer filtre edilen HCO_3^-'tan daha fazla H^+ sekresyonu olursa, hücredışı sıvıdan net asit kaybı oluşur. Bunun aksine, sekresyona uğrayan H^+'den daha fazla HCO_3^- filtre edilirse net baz kaybı olacaktır.

Vücut her gün genelde protein metabolizması sonucu yaklaşık 80 mEq uçucu olmayan asit oluşturur. Bu asitlere *uçucu olmayan* asitler denilir; çünkü bunlar H_2CO_3 değildir ve dolayısıyla akciğerlerden atılamazlar. Bu asitlerin vücuttan uzaklaştırılması için başlıca mekanizma böbrekler yoluyla atılmadır. Böbrekler ayrıca idrarla bikarbonat kaybını da önlemelidir ve bu görev

nicel olarak uçucu olmayan asitlerin atılmasından daha önemlidir. Normal şartlarda böbrekler her gün 4320 mEq bikarbonat (180 L/gün x 24 mEq/L) filtre ederler ve bunun hemen hemen tamamı tübüllerden geri emilir ve böylece hücredışı sıvının primer tampon sisteminin korunması sağlanır.

Daha sonra açıklanacağı gibi, hem bikarbonat geriemilimi hem de H^+ atılması tübüllerden H^+ sekresyonu işlemi ile gerçekleştirilir. CO_3^-, geri emilmeden önce H_2CO_3 oluşturmak üzere sekresyona uğrayan bir H^+ ile reaksiyona girmek zorunda olduğundan filtre edilen HCO_3^-'ın geriemilimi için her gün 4320 mEq H^+ sekresyona uğramalıdır. Her gün tübül sıvısına sekrete edilen toplam 4400 mEq H^+'a karşılık, vücutta üretilen uçucu olmayan asitlerin atılması için ilaveten 80 mEq H^+ sekresyonu da gereklidir.

Hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunda azalma olduğu zaman (alkaloz) böbrekler filtre edilen HCO_3^-'in tamamını geri almazlar ve böylece HCO_3^- atılması artar. Bikarbonat iyonları normalde hücredışı sıvıdaki H^+'i tamponladığından, bu HCO_3^- kaybı hücredışı sıvıya H^+ eklenmesiyle aynıdır. Bu nedenle, alkalozda HCO_3^- atılması hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunu normale getirir.

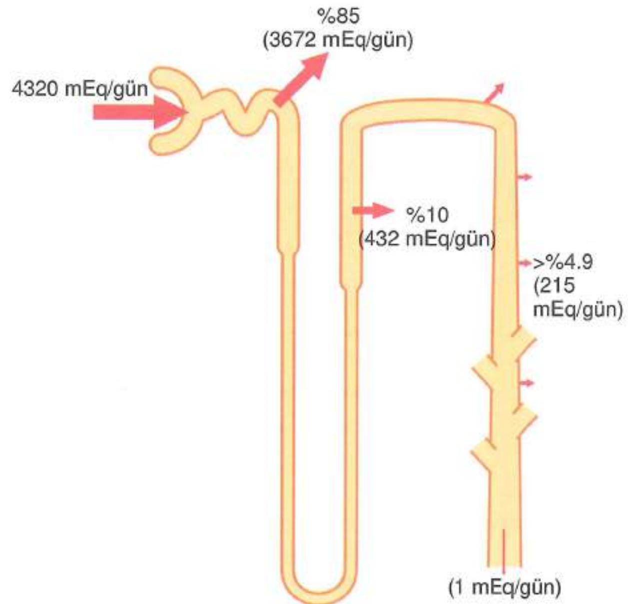
Asidozda böbrekler idrarla ilave H^+ salgılarlar ve HCO_3^- atmazlar, ancak filtre edilen HCO_3^-'ın tümünü geriemilimle alır ve yeni HCO_3^- oluşturarak hücredışı sıvıya verirler. Bu işlem, hücredışı sıvının H^+ konsantrasyonunu normale döndürür.

Sonuç olarak, böbrekler üç temel mekanizma ile hücredışı sıvının H^+konsantrasyonunu düzenler: (1) H^+sekresyonu, (2) filtre edilen HCO_3^-'ın geriemilimi ve (3)yeni HCO_3^- üretimi. Bu işlemlerin tümü sonraki birkaç bölümde açıklandığı gibi, aynı temel mekanizmalar ile gerçekleştirilir.

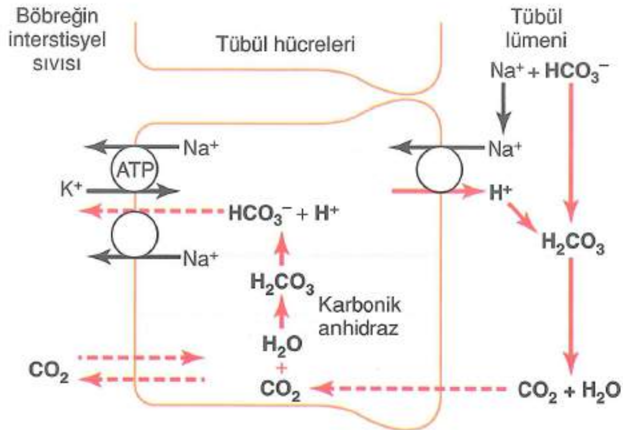
BÖBREK TÜBÜLLERİNDEN H^+ SEKRESYONU VE HCO_3^- GERİEMİLİMİ

Hidrojen iyon sekresyonu ve HCO_3^- geriemilimi Henle kıvrımının inen ve çıkan ince kolu hariç tübüllerin hemen hemen tüm bölümlerinde oluşur. **Şekil 31-4**, tübül boyunca HCO_3^- geriemilimini özetlemektedir. Geriemilen her HCO_3^- için bir H^+ sekresyonu gerektiği unutulmamalıdır.

Bikarbonat geriemiliminin (ve H^+ sekresyonunun) yaklaşık yüzde 80-90 kadarı proksimal tübülde oluşur ve distal tübüller ile toplayıcı kanallara sadece az miktarda HCO_3^- geçer. Henle'nin çıkan kalın kolunda, filtre edilen HCO_3^-'ın bir yüzde 10 kadarı daha geriemilir ve kalan kısmının geriemilimi ise distal tübül ve toplayıcı kanallarda olur. Daha önce açıklandığı gibi, HCO_3^-'ın geriemilim mekanizması tübülde H^+ sekresyonunu da kapsamaktadır; ancak, bu işlem farklı tübül bölümlerinde bazı farklılıklar gösterir.



Şekil 31-4. Bikarbonatın böbrek tübüllerinde farklı bölümlerinde geriemilimi. Normal şartlarda her gün çeşitli tübül bölümlerinde filtre edilen HCO_3^- yükünün yüzdeleri ve geriemilim miliekivalan miktarları da gösterilmektedir.



Şekil 31-5. (1) Böbrek tübülleri içine H^+'nin aktif sekresyonu, (2) karbondioksit ve su oluşturmak amacıyla ayrışan karbonik asidi meydana getirmek üzere H^+ ile birleşen HCO_3^-'ın tübülde geriemilimi ve (3) sekresyona uğrayan H^+ ile değişimli olarak sodyum geriemiliminin hücresel mekanızmaları. H^+ sekresyonunun bu mekanizması proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu ve distal tübüllerin ilk bölümlerinde görülür.

H^+ TÜBÜLLERİN BAŞLANGIÇ BÖLÜMLERİNDE SEKONDER AKTİF TAŞINMA İLE SALGILANIR

Proksimal tübüllerde, Henle'nin çıkan kolunun kalın parçasında ve distal tübüllerin başlangıç kısımlarında bulunan epitel hücreleri **Şekil 31-5**'te görüldüğü gibi, sodyum-hidrojen zıt-taşınımı ile tübül sıvısı içine H^+ sekresyonu yaparlar. H^+'in bu sekonder aktif sekresyonu *sodyum-hidrojen değişim* proteini ile Na^+'un lümen tarafındaki zardan hücre içine geçişi ile eşleşmiştir ve kon-

santrasyon farkına karşı H^+ sekresyonu için gerekli enerji, Na^+'u hücre içine çeken sodyum farkından sağlanır. Bu fark bazolateral zardaki sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (ATPaz) pompası ile sağlanır. Bikarbonatın yaklaşık yüzde 95'i bu yolla geriemilirken tübüllerden her gün yaklaşık 4000 mEq H^+ sekresyonu gerekir. Bununla birlikte, bu mekanizma tübül sıvısında çok yüksek konsantrasyonda H^+ oluşturmaz; tübül sıvısı ancak toplayıcı tübüllerde ve toplayıcı kanallarda çok asidik hale gelir.

Şekil 31-5, H^+ sekresyonu işleminin nasıl HCO_3^- geriemilimini gerçekleştirdiğini göstermektedir. Sekresyon işlemi CO_2'in tübülde hücrelere difüzyonu ile veya tübül epitel hücrelerindeki metabolizması ile başlar. CO_2 *karbonik anhidraz* enzimi etkisiyle H_2O ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve bu da HCO_3^- ve H^+'e ayrışır. Hidrojen iyonları hücreden tübül lümenine sodyum-hidrojen zıt-taşınımı ile sekresyonu uğrar. Yani, Na^+ tübül lümeninden hücre içine doğru hareket ederken önce hücre zarının lümen tarafındaki kenarında taşıyıcı bir protein ile bağlanır; aynı zamanda hücre içinde bir H^+ de aynı taşıyıcı proteine bağlanır. Na^+ düşük konsantrasyon farkına karşı bazolateral zardaki sodyum-potasyum ATPaz pompası yardımıyla hücre içine girer. Hücre içine doğru olan Na^+ farkı, aksi istikamette hücre içinden lümene doğru H^+ geçişi için enerji sağlar.

Hücre içinde oluşturulan HCO_3^- (H_2CO_3'tan H^+ ayrıştığı zaman) bazolateral zardan geçerek düşük konsantrasyona doğru böbrek interstisyel sıvısına ve peritübül kapiller kanına ulaşır. Bunun net sonucu, tübül lümenine sekresyona uğrayan her bir H^+ için bir HCO_3^-'ın kana geçmesidir.

FİLTRE EDİLEN HCO_3^- TÜBÜLLERDEKİ H^+ İLE ETKİLEŞİM SONUCUNDA GERİEMİLİR

Bikarbonat iyonları böbrek tübül hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarından kolayca geçemezler; bu nedenle glomerülde filtre edilen HCO_3^- doğrudan geriemilemez. Bunun yerine, HCO_3^- özel bir işlem ile geriemilir bu işlemde önce, H^+ ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve bu da sonunda **Şekil 31-5**'te görüldüğü gibi, CO_2 ve H_2O'ya ayrışır.

Bikarbonat iyonlarının bu geriemilimi glomerülde filtre edilen HCO_3^- ve tübül hücreleri tarafından sekrete edilen H^+ arasında tübüllerdeki bir reaksiyon tarafından başlatılır. Oluşturulan H_2CO_3 daha sonra CO_2 ve H_2O'ya ayrışır. CO_2 tübül zarından kolaylıkla geçebilir; bu nedenle, hızla tübül hücresine difüze olarak orada karbonik anhidraz etkisi altında H_2O ile birleşir ve yeni bir H_2CO_3 molekülü oluşturur. Bu oluşan H_2CO_3 ayrışarak HCO_3^- ve H^+ oluşturur ve oluşan HCO_3^- bazolateral zardan interstisyel sıvıya difüze olur ve oradan peritübüler kapiller kana geçer. Bazolateral zardan HCO_3^- taşınması iki mekanizma tarafından kolaylaştırılır: (1) Proksimal tübüllerde Na^+-HCO_3^-'ın birlikte taşınması ve (2) proksimal tübüllerin ileri bölümlerinde, Henle'nin çıkan kalın kolu ve toplayıcı tübüller ve kanallarda Cl^- ile HCO_3^- değişimi.

Dolayısıyla, tübül epitel hücrelerinde bir H^+ oluşturulduğu zaman bir HCO_3^- da oluşturulur ve kana serbestlenir. Tübüllere filtre edilen bikarbonat iyonları ile hücredışı sıvıya geçen HCO_3^- gerçekte aynı olmadığı halde bu reaksiyonların net etkisi, tübüllerden HCO_3^- "geriemilimi"dir. Filtre edilen HCO_3^-'in geriemilimi net H^+ sekresyonu ile sonlanmaz; çünkü sekresyona uğrayan H^+ filtre edilen HCO_3^- ile birleşir ve bu nedenle atılmaz.

HCO_3^- Tübüllerde H^+'e Karşı "Titre" Edilir. Normal şartlar altında tübülde H^+ sekresyon miktarı yaklaşık 4400 mEq/gün ve HCO_3^- filtrasyonu 4320 mEq/gün kadardır. Yani, tübüllere giren bu iki iyonun miktarı hemen hemen eşittir ve birbiri ile birleşerek CO_2 ve H_2O oluştururlar. Bu nedenle tübüllerde HCO_3^- ve H^+'in normalde birbirini "titre" ettikleri söylenmektedir.

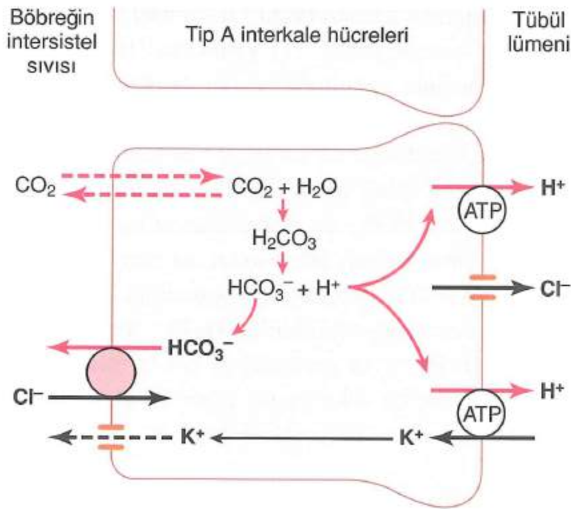
İdrarla atılacak H^+'in genellikle tübüllerde hafif bir fazlalığı olması nedeniyle, titrasyon işlemi tam değildir. Bu fazla H^+ (yaklaşık 80 mEq/gün) vücutta metabolizma tarafından üretilen uçucu olmayan asitlerin atılmasıdır. Aşağıda açıklandığı gibi, bu H^+ çoğu serbest H^+ olarak değil, daha çok diğer idrar tamponları, özellikle fosfat ve amonyak ile birlikte atılır.

Metabolik alkalozda olduğu gibi idrarda H^+'den daha fazla HCO_3^- olduğunda, fazla HCO_3^- geriemilemez ve bu şekilde fazla HCO_3^- tübüllerde bırakılır. Sonuçta, idrarla atılır ve bu işlem metabolik alkalozun düzeltilmesine yardım eder.

Asidozda, HCO_3^-'a oranla daha fazla H^+ vardır, bu durum HCO_3^-'ın tamamının geriemilimine neden olur ve fazla H^+ ise idrarla atılır. Bu fazla H^+ idrar tamponları özellikle fosfat ve amonyak ile birlikte idrara geçirilir ve sonuçta tuz olarak atılır. Bu şekilde böbreklerin asidoz veya alkalozu düzeltmedeki temel mekanizması HCO_3^-'a karşı H^+'in tam olmayan bir şekilde titrasyonudur. Bu şekilde ikisinden biri idrara geçirilerek hücredışı sıvıdan uzaklaştırılmış olur.

DİSTAL TÜBÜLLERİN SON BÖLÜMLERİ VE TOPLAYICI KANALLARDAKİ İNTERKALE HÜCRELERDE H^+'İN PRİMER AKTİF SEKRESYONU

Distal tübüllerin son kısımlarından başlayıp tübül sisteminin kalan kısmında devam ederek tübül epiteli *primer aktif taşınma* ile H^+ sekresyonu yapar. Bu taşınmanın özellikleri proksimal tübül, Henle kıvrımı ve distal tübülün başlangıç kısımlarından farklıdır.



Şekil 31-6. Distal tübüllerin son bölümü ve toplayıcı tübüllerin interkale epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarındaki H^+'in aktif sekresyonu. Tip A hücreleri lümen zarında hidrojen-adenozin trifosfataz (ATPaz) ve hidrojen-potasyum-ATPaz içerir ve asidozda bikarbonat ve potasyum iyonlarının geriemilimini sağlarken hidrojen iyonu sekresyonu yaparlar. Sekresyona uğrayan her bir hidrojen iyonunun H^+ ile birlikte pasif olarak sekresyona uğradığına dikkat ediniz.

Primer aktif H^+ sekresyonunun mekanizması Bölüm 28'de anlatılmıştır ve **Şekil 31-6**'da gösterilmektedir. Bu işlem tübül hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında H^+'in, özgül proteinler, bir *hidrojen-taşıyıcı ATPaz ve* bir *hidrojen-potasyum ATPaz taşıyıcı* tarafından doğrudan taşınması şeklinde oluşur. H^+'in pompalanması için gerekli enerji ATP'nin adenozin difosfata parçalanmasından elde edilir.

Hidrojen iyonlarının primer aktif sekresyonu distal tübüllerin son kısımları ve toplayıcı tübüllerdeki *interkale hücreler* adı verilen özel hücrelerde gerçekleşir. Bu hücrelerde hidrojen sekresyonu iki adımda gerçekleşir: (1) bu hücrelerdeki çözünmüş CO_2, H_2O ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve (2) H_2CO_3 daha sonra, kana geriemilen HCO_3^-'a ve hidrojen ATPaz ve hidrojen-potasyum ATPaz taşıyıcısı ile tübüllere sekrete edilen H^+'e ayrılır. Proksimal tübüllerdeki işlemlere benzer şekilde, sekresyona uğrayan her H^+ için bir HCO_3^- geriemilir. Temel fark, H^+ nefronun ilk bölümlerinde olduğu gibi zıt-taşınma ile değil, lümen tarafındaki zardan aktif H^+ pompası ile geçmesidir.

Distal tübüllerin son kısımları ile toplayıcı tübüllerdeki H^+ sekresyonu sekrete edilen toplam H^+'in sadece yüzde 5 kadarını oluşturmasına rağmen, bu mekanizma en üst derecede asidik bir idrar oluşturulmasında çok önemlidir. Proksimal tübüllerde büyük miktarlarda H^+ sekresyonuna rağmen H^+ konsantrasyonu nefronun bu bölümünde sadece üç veya dört kat artırılabilir ve tübül sıvısının pH'sı sadece 6,7'ye kadar düşürülebilir. Diğer taraftan, H^+ konsantrasyonu toplayıcı tübüllerde 900 kata kadar artırılabilir. Bu işlem, tübül sıvısının pH değerini normal böbreklerde oluşabilecek en düşük pH olan yaklaşık 4,5'e düşürür.

TÜBÜLLERDE FOSFAT VE AMONYAK TAMPONLARININ FAZLA H^+ İLE BİRLEŞMESİ "YENİ" HCO_3^- OLUŞTURUR

Tübül sıvısına filtre edilen HCO_3^-'tan daha fazla H^+ sekresyonu olduğunda, H^+'in sadece ufak bir bölümü idrarda iyon şeklinde (H^+) atılabilir. Bunun nedeni, idrarın en düşük pH değeri yaklaşık 4,5 kadar olup bu da H^+ konsantrasyonu olarak $10^{-4,5}$ mEq/L'ye veya 0,03 mEq/L'ye eşittir. Bu nedenle, oluşturulan her litre idrar ile en çok yaklaşık sadece 0,03 mEq serbest H^+ atılabilir. Eğer H^+ çözeltide serbest olarak kalsaydı, metabolizma sonucu her gün oluşturulan 80 mEq uçucu olmayan asidin atılabilmesi için yaklaşık 2667 litre idrar çıkarılması gerekirdi.

İdrarla büyük miktarlarda H^+ atılması (bazen 500 mEq/gün kadar yüksek) esas olarak tübül sıvısında H^+'in tamponlarla birleşmesi sonucu gerçekleştirilir. En önemli tamponlar, fosfat tamponu ve amonyak tamponudur. Ürat ve sitrat gibi diğer zayıf tampon sistemlerinin önemi çok daha azdır.

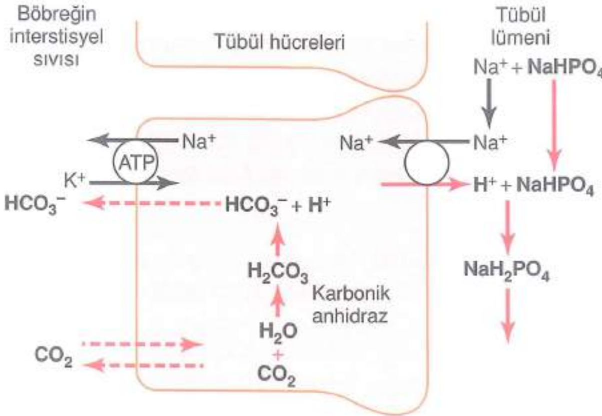
Hidrojen iyonları tübül sıvısında HCO_3^- ile titre edildiğinde, yukarıda açıklandığı gibi sekresyona uğrayan her H^+ için bir HCO_3^-'ın geriemilimine yol açar. Fakat tübül sıvısında fazla H^+ olduğunda, bunlar HCO_3^- dışındaki diğer tamponlarla birleşir ve kana girebilen yeni HCO_3^- üretimine yol açarlar. Bu nedenle, hücredışı sıvıda fazla H^+ olduğu zaman böbrekler sadece filtre edilen HCO_3^-'ın geriemilimini değil, onun yanında yeni HCO_3^- üretimi de yaparak asidoz durumunda hücredışı sıvıdaki HCO_3^- kaybının yerine konulmasına yardım ederler. Gelecek iki bölümde, yeni HCO_3^- oluşumuna yardımcı olan fosfat ve amonyak tampon mekanizmaları açıklanmaktadır.

FOSFAT TAMPON SİSTEMİ FAZLA H^+'İ İDRARA TAŞIR VE YENİ HCO_3^- OLUŞTURUR

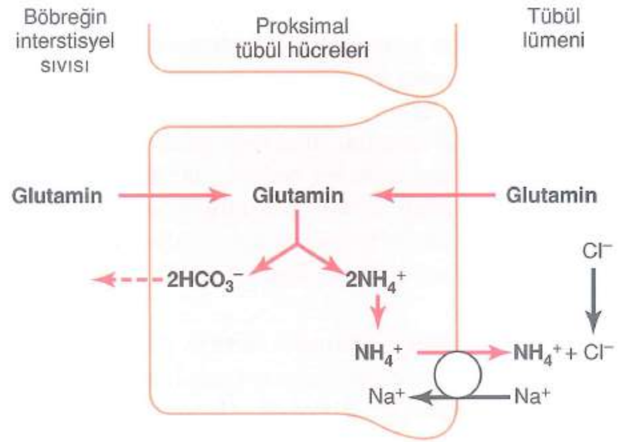
Fosfat tampon sistemi $HPO_4^=$ ve $H_2PO_4^-$'tan oluşmaktadır. Suyun böbrek tübüllerinde fosfatlara oranla daha fazla geriemilimi nedeniyle her ikisi de tübül sıvısında konsantre hale gelirler. Bu nedenle, fosfat önemli bir hücredışı sıvı tamponu olmamasına rağmen tübül sıvısında çok daha fazla etkindir.

Fosfatı tübülde tampon olarak önemli yapan diğer bir faktör de, bu sistemin pK değerinin 6,8 kadar olmasıdır. Normal şartlarda, idrar hafifçe asidiktir ve idrar pH'sı fosfat tampon sisteminin pK değerine yakındır. Bu nedenle, fosfat tampon sistemi tübüllerde normalde kendisinin en etkili pH'sına yakın bir değerde işlev yapar.

Şekil 31-7, H^+'in fosfat tamponu ile birlikte atılması olayının basamaklarını ve kana yeni HCO_3^- ilavesi mekanizmasını göstermektedir. H^+ sekresyonu mekanizması daha önce tanımlandığı gibidir. Tübül sıvısında fazladan



Şekil 31-7. Sekresyona uğrayan H^+'in filtre edilen fosfat ($NaHPO_4$) tarafından tamponlanması. Sekresyona uğrayan bir H^+ ile reaksiyona giren her $NaHPO_4^-$ için kana yeni bir HCO_3 geçişine dikkat ediniz.



Şekil 31-8. Proksimal tübül hücrelerinde amonyum iyonun (NH_4^+) oluşumu ve sekresyonu. Glutamin, hücrelerde metabolize olarak NH_4^+ ve bikarbonat oluşturur. NH_4^+, sodyum-NH_4^+ değiştiricisi yardımıyla lümene sekrete edilir. Metabolize olan her glutamin molekülünden iki NH_4^+ oluşturulur, sekrete edilir ve iki HCO_3^- kana döner.

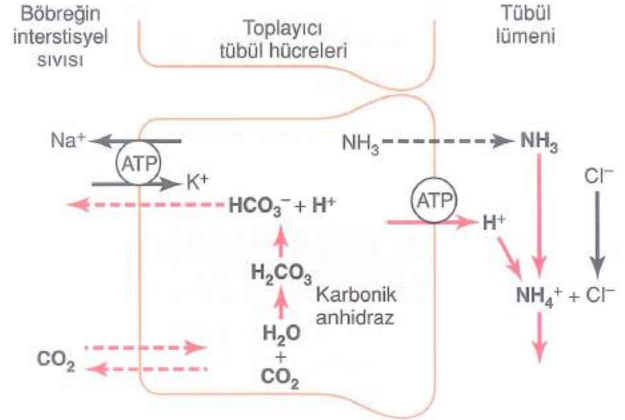
HCO_3^- olduğu sürece sekresyona uğrayan H'nin büyük kısmı HCO_3^- ile birleşir. Ancak, HCO_3^-'ın tümü geriemildiğinde ve H^+ ile bağlanacak HCO_3^- kalmadığında, H^+'nin fazlası $HPO_4^=$ ve diğer tübül tamponlarıyla birleşebilir. Hidrojen iyonları $HPO_4^=$ ile birleşerek $H_2PO_4^-$ oluşturduktan sonra, fazladan H^+'yi taşıyan sodyum tuzları (NaH_2PO_4) şeklinde atılabilirler.

Yukarıda açıklanan H^+ atılması işleminde daha önce tartışılana göre önemli bir farklılık vardır. Bu durumda, tübül hücresinde oluşturulan ve peritübül kanına geçen HCO_3^-, filtre edilen HCO_3^-'in yerine konulmasından ziyade kana giren net HCO_3^- kazancını göstermektedir. *Bu nedenle, tübül lümenine sekrete edilen H^+, HCO_3^-'tan başka bir tamponla birleştiğinde, bunun net etkisi kana yeni bir HCO_3^- ilavesidir.* Bu işlem böbreklerin hücredışı sıvı HCO_3^- depolarını yenileme mekanizmalarından birini gösterir.

Normal şartlarda filtre edilen fosfatın çoğunluğu geriemilir ve H^+'in tamponlanması için sadece 30-40 mEq/gün kadarı kullanılır. Bu nedenle, asidozda tübül sıvısındaki fazla H^+'in çoğunun tamponlanması amonyak tampon sistemi tarafından yapılır.

AMONYAK TAMPON SİSTEMİ TARAFINDAN FAZLA H^+ ATILMASI VE YENİ HCO_3^- OLUŞUMU

Tübül sıvısındaki ikinci özel tampon sistemi, hatta nicel olarak fosfat tampon sisteminden daha önemlisi, amonyak (NH_3) ve amonyum iyonundan (NH_4^+) oluşur. Amonyum iyonu çoğunlukla karaciğerde amino asit metabolizmasından gelen glutaminden sentezlenir. Böbreklere gelen glutamin proksimal tübüllerin, Henle kıvrımının çıkan kalın kolunun ve distal tübüllerin epitel hücrelerinin içine taşınır (**Şekil 31-8**). Hücre içine girdiğinde her bir glutamin molekülü bir seri reaksiyonla metabolize olarak iki NH_4^+ ve iki HCO_3^- iyonu oluşturur.



Şekil 31-9. Toplayıcı tübüllerde hidrojen iyon sekresyonunun amonyak (NH_3) tarafından pompalanması. Amonyak tübül lümenine difüze olur, sekresyona uğrayan H^+ ile reaksiyona girerek NH_4^+ oluşturur ve sonra atılır. Atılan her NH_4^+ için tübül hücrelerinde yeni bir HCO_3^- oluşturulur ve kana döner.

NH_4^+, tübül lümenine geriemilen sodyumla yer değiştiren zıt taşınım mekanizması ile sekresyona uğrar. HCO_3^- geriemilen sodyum iyonu (Na^+) ile birlikte bazolateral zardan taşınarak interstisyel sıvıya geçer ve peritübül kapillerleri tarafından alınır. Böylece, proksimal tübüllerde metabolize olan her bir glutamin molekülü için iki NH_4^+ iyonu idrara sekrete edilir ve iki HCO_3^- iyonu kana geriemilir. *Bu işlemle oluşturulan HCO_3^- yeni bikarbonat iyonlarını meydana getirir.*

Toplayıcı tübüllerde, NH_4^+ iyonlarının tübül sıvısına ilave edilmesi farklı bir mekanizma ile oluşur (**Şekil 31-**

9). Burada H^+ tübül zarı tarafından lümene sekrete edilir. Lümende NH_3 ile birleşerek NH_4^+ oluşturur ve bu da idrarla atılır. Toplayıcı kanallar NH_3'a karşı geçirgendir ve kolaylıkla tübül lümenine difüze olur. Bununla birlikte, tübüllerin bu bölümünün lümen tarafındaki zarı NH_4^+'a çok daha az geçirgendir; bu nedenle, H^+ bir kez NH_3 ile reaksiyona girdikten ve NH_4^+oluşturduktan sonra, NH_4^+ tübül lümeninde kalır ve idrarla atılır. *Atılan her NH_4^+ için yeni bir HCO_3^- oluşturulur ve kana eklenir.*

Kronik Asidoz NH_4^+ Atılımını Artırır. Böbreğin amonyak-amonyum tampon sisteminin önemli bir özelliği fizyolojik kontrole maruz kalmasıdır. Hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunda artış, böbreğin glutamin metabolizmasını uyarır ve böylece NH_4^+ ve H^+ tamponlanmasında kullanılmak üzere yeni HCO_3^- oluşumunu artırır; H^+ konsantrasyonundaki azalma ise ters etki yapar.

Normal şartlarda, amonyak tampon sistemi tarafından atılan H^+ böbrekler tarafından atılan asidin yaklaşık yüzde 50'sine ve oluşturulan yeni HCO_3^- da yüzde 50'sine eşittir. Ancak *kronik asidozda,* NH_4^+ atılma hızı 500 mEq/gün kadar yüksek miktarlara çıkabilir. *Bu nedenle, kronik asidozda asit atılmasını sağlayan başlıca mekanizma NH_4^+ atılmasıdır.* Bu işlem ayrıca kronik asidoz sırasında yeni bikarbonat oluşturan en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır.

BÖBREKTEN ASİT-BAZ ATILMASININ HESAPLANMASI

Yukarıda açıklanan prensipler temel alınarak, böbrekler yoluyla kandan net asit atılması ile net HCO_3^- ilavesi veya atılması aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Bikarbonat atılması, idrar akım hızı ile idrar HCO_3^- konsantrasyonu çarpılarak hesaplanır. Bulunan sayı böbreklerin kandan ne kadar hızlı bir şekilde HCO_3^- uzaklaştırdığını göstermektedir (kana H^+ ilavesi de aynıdır). Alkalozda HCO_3^- kaybı, plazma pH'sının normale dönmesine yardım eder.

Belli bir zaman içinde kana eklenen yeni HCO_3^- miktarı, salgılanan ve tübül lümeninde bikarbonat olmayan idrar tamponları ile bağlanan H^+ miktarına eşittir. Yukarıda açıklandığı şekilde, bikarbonat olmayan tamponların başlıca kaynağı NH_4^+ ve fosfattır. Bu nedenle, kana geçen HCO_3^- miktarı (ve NH_4^+ tarafından atılan H^+) NH_4^+ atılımının ölçülmesi (idrar akım hızı ile idrar NH_4^+ konsantrasyonunun çarpımı) ile hesaplanır.

İdrarla atılan diğer bikarbonat dışı ve NH_4^+ dışı tamponların kalanı *titre edilebilen asit* gibi bir değerin belirlenmesi ile hesaplanır. İdrardaki titre edilebilen asit miktarı, idrarı NaOH gibi kuvvetli bir baz ile normal plazma pH ve glomeruler filtrat pH değeri olan 7,4'e titre edilerek ölçülür. Bu titrasyon işlemi, tübül lümenine atılan H^+ ile tübül sıvısının titre edilmesini sağlayan olayları tersine çevirir. Bu nedenle, idrar pH düzeyini 7,4'e döndüren gerekli miliekivalan NaOH miktarı, tübül sıvısına atılan ve fosfat ve diğer organik tamponlarla birleşen miliekivalan H^+ miktarına eşit olur. Titre edilebilen asitin ölçümü, NH_4^+ ile ilişkili olan H^+'i kapsamaz, zira amonyak-amonyum reaksiyonunun pK değeri 9,2'dir ve NaOH ile pH 7,4'e titrasyon, NH_4^+'dan hidrojen iyonlarını uzaklaştıramaz.

Böylece böbreklerden *net asit atılması* şu şekilde belirlenebilir:

Net asit atılması = NH_4^+ atılması + idrarda titre edilebilen asit - HCO_3^- atılması

Bu eşitlikte HCO_3^- atılmasının çıkarılmasının nedeni, HCO_3^- kaybının kana eklenen H^+ miktarıyla aynı olmasıdır. Asit-baz dengesini korumak için, net asit atılması vücuttaki uçucu olmayan asit üretimine eşit olmalıdır. Asidozda, net asit atılması özellikle NH_4^+ atılmasındaki artış nedeniyle belirgin olarak artar. Böylece asit kandan uzaklaştırılmış olur. Net asit atılması keza kana eklenen net HCO_3^- miktarına da eşittir. *Bu nedenle, asidozda NH_4^+ ve idrarla atılan titre edilebilir asit miktarı arttıkça kana geçen net HCO_3^- miktarı da artar.*

Alkalozda titre edilebilen asit ve NH_4^+ atılması sıfıra düşerken HCO_3^- atılması artar. *Bu nedenle, alkalozda negatif bir net asit sekresyonu vardır.* Bunun anlamı, kandan net HCO_3^- kaybı olması (kana eklenen H^+ ile aynıdır) ve böbrekler tarafından yeni HCO_3^- oluşturulmamasıdır.

BÖBREK TÜBÜLÜNDE H^+ SEKRESYONUNUN DÜZENLENMESİ

Yukarıda açıklandığı şekilde, tübül epitelinde H^+ sekresyonu, hem HCO_3^- geriemilimi hem de titre edilebilir asit oluşumu ile ilgili olan yeni HCO_3^- üretimi için gereklidir. Bu nedenle, H^+ sekresyon hızı, böbreklerin asit-baz homeostazındaki işlevlerini etkili bir şekilde oluşturabilmeleri için dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Normal şartlarda, böbrek tübülleri filtre edilen hemen hemen tüm HCO_3^-'in geriemilebilmesi için en azından yeterli miktarda H^+ sekrete etmelidir ve vücutta metabolizma sonucu her gün üretilen uçucu olmayan asitlerin titre edilebilir asit veya NH_4^+ olarak atılması için yeterli miktarda H^+ kalmalıdır.

Alkalozda, H^+'in tübülde sekresyonu, HCO_3^- geriemiliminin tam olarak gerçekleşemeyeceği kadar düşük bir düzeye indirilerek, böbreklerin HCO_3^- atılmasını artırmalarına imkan verir. Bu durumda titre edilebilir asit ve amonyak atılmaz, çünkü bikarbonat dışı tamponlarla bağlanacak fazla H^+ yoktur ve bu nedenle alkalozda idrara yeni HCO_3^- ilave edilemez. Diğer taraftan, asidozda, tübülde H^+ sekresyonu tüm filtre edilen HCO_3^-'ı geri almaya yetecek kadar artar ve büyük miktarlarda NH_4^+ ve titre edilebilir asit atılması için yeterli miktarda H^+ geride kalır ve böylece toplam vücut hücredışı sıvısına çok miktarda HCO_3^- eklenmesine katkıda bulunulur. *Asidozda tübüllerden H^+ sekresyonunun artırılması için en önemli uyarılar:*

(1) solunumsal asidozda, hücredışı sıvısının Pco_2 düzeyindeki artış ve (2) solunumsal veya metabolik asidozda, hücredışı sıvısının H^+ konsantrasyonundaki artıştır (azalmış pH).

Tübül hücreleri kandaki Pco_2 artışına solunumsal asidozda olduğu gibi doğrudan cevap vererek H^+ sekresyon hızını şu şekilde artırırlar: artan Pco_2 tübül hücrelerindeki Pco_2 düzeyini artırarak tübül hücrelerinde H^+ oluşumunu artırır ve bunun sonucunda H^+ sekresyonunu uyarır. H^+ sekresyonunu uyaran ikinci faktör, hücredışı sıvının H^+ konsantrasyonundaki artıştır (azalmış pH).

Bazı fizyopatolojik şartlarda, H^+ sekresyonunu artıran özel bir faktör aşırı aldosteron salgılanmasıdır. Aldosteron toplayıcı kanallardaki interkale hücrelerden H^+ sekresyonunu uyarır. Böylece Conn sendromunda olduğu gibi, aşırı aldosteron salgılanması tübül sıvısına H^+ sekresyonunu artırabilir ve bunun sonucunda da kana eklenen HCO_3^- miktarı artmış olur. Aşırı aldosteron salgılanması olan hastalarda bu durum genellikle alkaloza neden olur.

Tübül hücreleri çoğunlukla H^+ konsantrasyonundaki azalmaya (alkaloz) H^+ sekresyonunu azaltarak yanıt verirler. H^+ sekresyonunda azalma, solunumsal alkalozda olduğu gibi hücredışı Pco_2'de azalma sonucunda veya hem solunumsal hem de metabolik alkalozda görüldüğü gibi H^+ konsantrasyonunda azalma sonucunda oluşur.

Tablo 31-2, H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geri emilimini etkileyen temel faktörleri özetlemektedir. Bunların bazıları doğrudan asit-baz dengesinin düzenlenmesi ile ilişkili değildir. Örneğin, H^+ sekresyonu proksimal tübül ve Henlenin çıkan kalın kolunda Na^+-H^+ değişimi ile geriemilime uğrayan Na^+ ile eşleşmiştir. Bu nedenle, hücredışı sıvının hacminde azalma gibi Na^+ geriemilimini uyaran faktörler sekonder olarak H^+ sekresyonunu da artırabilirler.

Hücredışı sıvının hacminde azalma böbrek tübüllerinde sodyumun geriemilimini uyarır ve birkaç mekanizma ile H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geriemilimini artırır. Bu mekanizmalar: (1) böbrek tübüllerinde Na^+- H^+ değişim işlemini doğrudan uyaran anjiyotensin II düzeyinde artış ve (2) korteksteki toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinde H^+ sekresyonunu uyaran aldosteron düzeyindeki artıştır. Bu nedenle, hücredışı sıvının hacminde azalma aşırı H^+ sekresyonuna ve HCO_3^- geriemilimine bağlı olarak alkaloza yol açma eğilimindedir.

Plazma potasyum konsantrasyonundaki değişiklikler de H^+ sekresyonunu etkileyebilir; hipokalemi proksimal tübülde H^+ sekresyonunu uyarırken hiperkalemi inhibe eder. Plazma potasyum konsantrasyonunda azalma böbrek tübül hücrelerinde H^+ konsantrasyonunu artırabilir. Bu işlem daha sonra H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geriemilimini uyarır ve alkaloza yol açar. Hiperkalemi H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geriemilimini azaltır ve asidoza yol açma eğilimi gösterir.

Tablo 31-2 Böbrek Tübüllerinde H^+ Sekresyonu ve HCO_3^- Geriemilimini Artıran veya Azaltan Faktörler

H^+ Sekresyonu ve HCO_3^- Geriemiliminde Artma	H^+ Sekresyonu ve HCO_3^- Geriemiliminde Azalma
↑PCO_2	↓Pco_2
↑H^+, ↓HCO_3^-	↓H^+, ↑HCO_3^-
↓Hücredışı sıvı hacmi	↑Hücredışı sıvı hacmi
↑Anjiyotensin II	↓Anjiyotensin II
↑Aldosteron	↓Aldosteron
Hipokalemi	Hiperkalemi

ASİDOZUN BÖBREKLER TARAFINDAN DÜZELTİLMESİ—H^+ ATILMASINDA ARTMA VE HÜCREDIŞI SIVIYA HCO_3^- EKLENMESİ

Buraya kadar böbreklerin H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geriemilim mekanizmaları açıklandı. Bu bölümde ise, anormal bir durum oluştuğunda böbreklerin hücredışı sıvıların pH düzeyini nasıl ayarladığı anlatılacaktır.

Henderson-Hasselbalch eşitliğine, yani eşitlik (8)'e dönersek, hücredışı sıvıda HCO_3^-/CO_2 oranı azaldığında pH'yı azaltarak asidoz oluştuğu görülmektedir. Bu oran, HCO_3^- da düşüş nedeniyle azaldığında bu tip asidoza *metabolik asidoz* denir. Pco_2'de artış nedeniyle pH düştüğünde bu tip asidoza ise *solunumsal asidoz* denir.

ASİDOZ BÖBREK TÜBÜL SIVISINDAKİ HCO_3^-/H^+ ORANINI AZALTIR

Solunumsal ve metabolik asidozun her ikisi de böbrek tübül sıvısında HCO_3^-'ın H^+'e oranında azalmaya neden olur. Sonuçta, böbrek tübüllerinde fazla H^+ vardır ve bu da HCO_3^-'ın tümünün geriemilimine neden olur ve yine de idrar tamponları NH_4^+ ve HPO_4^- ile bağlanacak ilave H^+ de bırakır. Böylece, asidozda böbrekler filtre edilen HCO_3'ın tümünü geri alırken NH_4^+ yapımı ve titre edilebilir asit oluşumu yoluyla yeni HCO_3^- oluşumuna da katkı sağlarlar.

Metabolik asidozda, esas olarak HCO_3^-'un filtrasyonundaki azalma nedeniyle tübül sıvısında HCO_3^-'dan daha fazla H^+ vardır. HCO_3^- filtrasyonundaki bu azalma başlıca hücredışı sıvısında HCO_3^- konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır.

Solunumsal asidozda, tübül sıvısındaki fazla H^+ esas olarak H^+ sekresyonunu uyaran hücredışı sıvı Pco_2 düzeyindeki artışa bağlıdır. Daha önce açıklandığı gibi, solunumsal veya metabolik olsun, kronik asidozda NH_4^+ üretiminde bir artış vardır ve bu da H^+ atılmasına ve hücredışı sıvıya yeni HCO_3^- eklenmesine katkı sağlar. Şiddetli kronik asidozda, 500 mEq/gün kadar yüksek düzeyde H^+

Tablo 31-3 Başlıca Asit-Baz Bozukluklarının Özellikleri

	pH	H^+	Pco_2	HCO_3^-
Normal	7,4	40 mEq/L	40 mm Hg	24 mEq/L
Solunumsal asidoz	↓	↑	↑↑	↑
Solunumsal alkaloz	↑	↓	↓↓	↓
Metabolik asidoz	↓	↑	↓	↓↓
Metabolik alkaloz	↑	↓	↑	↑↑

Ana olay çift ok (↑↑ veya ↓↓) ile belirtilmiştir. Solunumsal asit-baz bozukluklarının Pco_2'de artma veya azalma ile, metabolik bozuklukların ise HCO_3^-'de artma veya azalma ile başlatıldığına dikkat ediniz.

genellikle NH_4^+ şeklinde idrarla atılabilir; bu atılım da 500 mEq/gün kadar yeni bikarbonatın kana eklenmesine katkıda bulunur.

Dolayısıyla, kronik asidozda, tübüller tarafından artan H^+ sekresyonu vücuttan fazla H^+'in uzaklaştırılmasına yardım eder ve hücredışı sıvıdaki HCO_3^- miktarını artırır. Bu durum bikarbonat tampon sisteminin HCO_3^- bölümünü artırarak, Henderson-Hasselbalch denklemine uygun olarak hücredışı pH'yı yükseltir ve asidozu düzeltir. Eğer asidoz metabolizma aracılı ise, akciğerler tarafından ek bir düzenleme ile azaltılan Pco_2 de asidozu düzeltmeye yardım eder.

Tablo 31-3, gelecek bölümde tartışılan hem solunumsal ve metabolik asidoz, hem de solunumsal ve metabolik alkaloz ile ilişkili özellikleri özetlemektedir. *Solunumsal asidozda* pH'da azalma, hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunda artma ve asidozun başlangıç nedeni olan Pco_2'de artma olduğuna dikkat ediniz. *Kompansatuvar yanıt, böbrekler tarafından hücredışı sıvıya yeni bikarbonat eklenmesi sonucu plazma HCO_3^-'nın artmasıdır.* HCO_3^-'daki artış, Pco_2'deki artışı durdurarak plazma pH düzeyinin normale dönüşüne yardım eder.

Metabolik asidozda yine pH düzeyinde azalma ve hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunda artma vardır. Bununla birlikte, bu durumda başlıca anormallik plazma HCO_3 düzeyinde azalmadır. *Temel kompansasyon, Pco_2 düzeyini azaltmak amacıyla ventilasyon hızının artırılması ve hücredışı sıvıya yeni HCO_3^- ekleyerek hücredışı HCO_3^- konsantrasyonundaki düşüşü en düşük düzeyde tutmaya yardımcı olan böbrek kompansasyonudur.*

ALKALOZUN BÖBREKLER TARAFINDAN DÜZELTİLMESİ—H^+ SEKRESYONUNDA AZALMA VE HCO_3^- ATILMASINDA ARTMA

Alkalozdaki kompansatuvar yanıtlar temelde asidozda oluşanların tersidir. Alkalozda, hücredışı sıvıda HCO_3^-'ın CO_2'e oranını artırarak Henderson-Hasselbalch eşitliğinden anlaşılabileceği gibi, pH'da artışa (H^+ konsantrasyonunda azalma) neden olur.

ALKALOZ BÖBREK TÜBÜİ SIVISINDAKİ HCO_3^-/H^+ ORANINI ARTIRIR

Alkalozun metabolik veya solunumsal anormalliklerle gelişmesinden bağımsız olarak, tübül sıvısında HCO_3^-'ın H^+'e oranında yine de bir artış vardır. Bunun net etkisi tübüllerden geriemilemeyen HCO_3^- fazlalığıdır, dolayısıyla bu fazlalık idrarla atılır. Böylece, alkalozda HCO_3^- böbrekten atılarak hücredışı sıvıdan uzaklaştırılır ve bu işlem hücredışı sıvıya H^+ eklenmesiyle aynı etkiyi yapar. Bu durum H^+ konsantrasyonunun ve pH'nın normale dönmesine yardımcı olur.

Tablo 31-3, solunumsal ve metabolik alkalozun bütün özelliklerini göstermektedir. *Solunumsal alkalozda,* hücredışı sıvı pH'sında artma ve H^+ konsantrasyonunda azalma vardır. *Alkalozun nedeni hiperventilasyona bağlı plazma Pco_2'deki azalmadır.* Pco_2'deki azalma daha sonra böbrek tübüllerinden H^+ sekresyon hızında azalmaya neden olur. Bunun sonucunda, filtre edilen HCO_3^-'ın tümü ile reaksiyona girecek yeterli H^+ kalmaz. Böylece, H^+ ile reaksiyona giremeyen HCO_3^- geriemilmez ve idrarla atılır. Bu da, plazma HCO_3^- konsantrasyonunda azalma ve alkalozun düzeltilmesi ile sonuçlanır. *Bu nedenle, solunumsal alkalozda Pco_2'deki azalmaya karşı kompansatuvar yanıt, böbrekten HCO_3^- atılmasına bağlı olarak plazma HCO_3^- konsantrasyonunda düşüştür.*

Metabolik alkalozda, H^+ konsantrasyonunda azalma ve pH düzeyinde artma vardır. *Ancak, metabolik alkalozun nedeni hücredışı sıvının HCO_3^- konsantrasyonundaki artıştır.* Bu durum Pco_2 düzeyini artıran ve hücredışı sıvının pH düzeyinin normale dönmesine yardımcı olan solunum hızındaki azalma ile kısmen kompanse edilir. Buna ilave olarak, hücredışı sıvıdaki HCO_3^- konsantrasyonunda artma, filtre edilen HCO_3^- miktarında artışa yol açar ve bu da böbrek tübül sıvısında sekrete edilen H^+'den daha fazla miktarda HCO_3^-'a neden olur. Tübül sıvısındaki fazla HCO_3^- reaksiyona girecek H^+ bulunmadığından geriemilemez ve idrarla atılır. *Metabolik alkalozda, temel kompansasyon, Pco_2'yi artırmak üzere ventilasyon hızında azalma ve hücredışı sıvı HCO_3^- konsantrasyonunda başlangıçta gözlenen yükselmeyi kompanse etmeye yardımcı olan HCO_3^- atılmasında artmadır.*

Asit-Baz Dengesi Bozukluklarının Klinik Nedenleri

Ventilasyonda Azalmaya ve Pco_2'de Artmaya Bağlı Solunumsal Asidoz

Daha önce açıklandığı gibi, pulmoner ventilasyon hızını azaltan herhangi bir faktör hücredışı sıvıdaki Pco_2'yi artırır. Bu durum, H_2CO_3 ve H^+ konsantrasyonunda artışa yol açarak asido-

za neden olur. Asidoz, solunumdaki bir anormallik nedeniyle oluştuğundan *solunumsal asidoz* adını alır.

Solunumsal asidoz solunum merkezine hasar veren patolojik durumlara veya akciğerlerin CO_2'i atma gücünün azalmasına bağlı olarak oluşabilir. Örneğin, medulla oblongatada bulunan solunum merkezinin hasarı solunumsal asidoza yol açabilir. Keza solunum sistemindeki solunum yollarının tıkanması, pnömoni veya pulmoner zar yüzey alanının azalmasının yanısıra, kan ile alveol havası arasında gaz alışverişini bozan herhangi bir faktör de solunumsal asidoza neden olabilir.

Solunumsal asidozda kompansatuvar mekanizmalar (1) vücut sıvılarının tampon sistemleri ve (2) kompansasyon için birkaç güne ihtiyacı olan böbreklerdir.

Ventilasyonun Artması ve Pco_2'nin Azalması Sonucunda Oluşan Solunumsal Alkaloz

Solunumsal alkaloz akciğerlerin aşırı ventilasyonu nedeniyle olur. Bu durum nadiren fiziksel patolojik şartlar nedeniyle oluşur. Ancak çoğu kez psikonöroz, kişiyi alkaloza sokacak derecede solunumu artırabilir.

Kişi yüksek irtifaya çıktığında da fizyolojik tipte bir alkaloz oluşur. Havadaki düşük oksijen içeriği solunumu uyararak CO_2 atılmasına ve hafif derecede bir solunumsal alkaloz gelişimine neden olur. Bir kez daha tekrarlayacak olursak, temel kompansasyon yolu vücut sıvılarındaki kimyasal tamponlar ve böbreklerin HCO_3^- atılmasını artırma yeteneğidir.

Hücredışı Sıvıda HCO_3^- Konsantrasyonunun Azalması Sonucunda Oluşan Metabolik Asidoz

Metabolik asidoz terimi, vücut sıvılarında fazla CO_2 oluşumunun neden olduğu durum hariç, tüm diğer tipteki asidoz durumlarını kapsar. Metabolik asidoz çeşitli genel nedenler sonucu oluşabilir: (1) Normalde vücutta oluşan metabolik asitlerin böbrekler tarafından atılamaması, (2) vücutta fazla miktarda metabolik asit oluşumu, (3) vücuda sindirim veya infüzyon yoluyla metabolik asit ilavesi ve (4) vücut sıvılarına asit ilave edilmesi ile aynı etkiye sahip olan, vücut sıvılarından baz kaybı. Metabolik asidoza neden olan bazı özgül durumlar aşağıda verilmiştir.

Böbrek Tübüllerinde Asidoz. Renal tübüler asidoz böbreklerde H^+ atılması veya HCO_3^- geriemiliminde veya her ikisinde olan bir bozukluk sonucu oluşur. Bu bozukluk genelde iki tiptedir: (1) idrarla HCO_3^- kaybına yol açan böbrek tübülündeki HCO_3^- geriemilim bozukluğu veya (2) normal asidik idrar çıkarılmasını sağlayan tübüldeki H^+ sekresyonu mekanizmasının bozukluğu nedeniyle alkali idrar çıkarılması. Bu durumlarda, yetersiz miktarda titre edilebilir asit ve NH_4^+ atılması gerçekleşir ve böylece vücut sıvılarında net asit birikimi oluşur. Böbrek tübüllerindeki asidozun bazı nedenleri arasında kronik böbrek yetmezliği, aldosteron sekresyonunda yetersizlik (Addison hastalığı) ve Fanconi sendromu gibi tübül işlevlerini bozan çeşitli kalıtsal ve edinsel bozukluklar yer alır (bkz. Bölüm 32).

Diyare. Şiddetli diyare metabolik asidozun olasılıkla en fazla görülen nedenidir. *Bu asidozun nedeni, feçes ile büyük miktarlarda sodyum bikarbonat kaybıdır.* Gastrointestinal salgılar normalde çok miktarda bikarbonat içerir ve diyare HCO_3^-'ın vücuttan kaybına neden olur ki bu da idrarla büyük miktarlarda bikarbonat kaybı gibi aynı etkiye sahiptir. Metabolik asidozun özellikle bu şekli çok şiddetli olabilir ve özellikle küçük çocuklarda ölüme neden olabilir.

Bağırsak İçeriğinin Kusulması. Mide salgısının çok asidik olması nedeniyle, sadece mide içeriğinin kusma ile çıkarılması, asit kaybına ve alkaloza doğru bir gidişe neden olur. Ancak, bazen gastrointestinal kanalın daha alt kısımlarından kaynaklanan büyük miktarlardaki kusmalar HCO_3^- kaybına yol açar ve diyarede olduğu gibi metabolik asidoza neden olur.

Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus pankreastan insülin salgılanmasında bir eksiklik nedeniyle (tip I diyabet) veya insülinin etkisine karşı azalan duyarlılığı kompanse eden insülinin salgılanmasındaki yetersizlik (tip II diyabet) nedeniyle olur. Yeterli insülinin yokluğunda, glikozun normal metabolizma için kullanımını engellenir. Bunun yerine, bazı yağlar asetoasetik aside parçalanır ve dokularda glikoz yerine enerji kaynağı olarak kullanılır. Şiddetli diabetes mellitusta kan asetoasetik asit düzeyleri çok yükselerek şiddetli metabolik asidoza neden olabilir. Bu asidozun kompansasyonu için idrarla bazen 500 mmol/gün kadar yüksek miktarlarda asit atılır.

Besinlerle Asit Alınması. Normal besinlerle çok miktarda asit nadiren alınır. Bununla birlikte, bazen bazı asidik zehirlerin alınması sonucunda da şiddetli metabolik asidoz oluşabilir. Bunların bazıları asetilsalisilik asit (aspirin) ve metil alkoldür (metabolize olduğunda formik asit oluşturur).

Kronik Böbrek Yetmezliği. Böbrek işlevleri belirgin şekilde azaldığında, vücut sıvılarında böbreklerin atamadığı zayıf asitlerin anyonları birikir. Buna ilave olarak, glomerül filtrasyon hızının azalması fosfat ve NH_4^+ atılmasını da düşürür ve bu da vücut sıvılarına eklenen HCO_3^- miktarını azaltır. Dolayısıyla, kronik böbrek yetmezliği şiddetli metabolik asidoz ile birlikte olabilir.

Hücredışı Sıvıda Bikarbonat Konsantrasyonunun Artması Sonucunda Oluşan Metabolik Alkaloz

Vücutta fazla HCO_3^- tutulması veya vücuttan H^+ kaybı metabolik alkaloz ile sonuçlanır. Metabolik alkaloz metabolik asidoz kadar sık görülmez. Metabolik alkalozun bazı nedenleri aşağıda verilmiştir:

Diüretik Uygulanması (Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Hariç). Tüm diüretikler genellikle distal ve toplayıcı tübüllerde akımı artırarak tübüller boyunca sıvı akışında artışa neden olurlar. Bu etki de nefronun bu bölümlerinde Na^+ geriemilimini artırır. Bu bölümlerde sodyum geriemilimi H^+ sekresyonu ile eşleştiğinden, artan sodyum geriemilimi aynı zamanda H^+ sekresyonunda ve bikarbonat geriemiliminde artışa yol açar. Bu değişiklikler hücredışı sıvı bikarbonat konsantrasyonunda artış ile karakterize alkaloz gelişimine neden olur.

Aldosteron Fazlalığı. Adrenal bezler tarafından büyük miktarda aldosteron salgılandığında hafif derecede bir me-

tabolik alkaloz gelişir. Daha önce anlatıldığı gibi, aldosteron distal ve toplayıcı tübüllerde Na^+ geriemilimini artırır ve aynı zamanda da toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinden H^+ sekresyonunu uyarır. H^+ sekresyonundaki bu artış böbrekten hidrojen iyonlarının atılmasını da artırır ve böylece metabolik alkaloza neden olur.

Mide İçeriğinin Kusulması. Gastrointestinal kanalın alt bölümlerinin içeriği olmaksızın sadece mide içeriğinin kusulması, mide mukozası tarafından salgılanan HCl kaybına neden olur. Bunun net sonucu hücredışı sıvıdan asit kaybı ve metabolik alkaloz gelişimidir. Bu tip alkaloz özellikle pilor sfinkteri kaslarının hipertrofisine bağlı pilor stenozunu olan yeni doğanlarda meydana gelir.

Alkali İlaçların Alınması. Metabolik alkalozun yaygın nedeni, gastrit veya peptik ülser tedavisi amacıyla sodyum bikarbonat gibi alkali ilaçların tüketilmesidir.

Asidoz ve Alkalozun Tedavisi

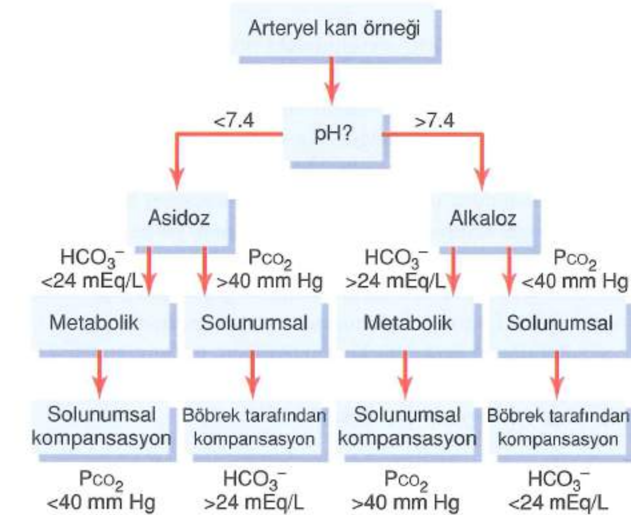
Asidoz veya alkaloz için en iyi tedavi anormalliğe neden olan durumu düzeltmektir. Bu işlem, özellikle akciğer işlevlerinde bozukluğa yol açan veya böbrek yetmezliğine neden olan kronik hastalıklarda zor olabilir. Böyle durumlarda hücredışı sıvısındaki fazladan asit veya bazı nötralize etmek için çeşitli maddeler kullanılabilir.

Fazla asidi nötralize etmek için ağızdan büyük miktarlarda *sodyum bikarbonat* verilebilir. Sodyum bikarbonat gastrointestinal kanaldan kana emilir ve bikarbonat tampon sisteminin HCO_3^- bölümünü artırarak pH düzeyini normale doğru yükseltir. Sodyum bikarbonat intravenöz olarak da verilebilir, ancak böyle bir tedavinin fizyolojik olarak potansiyel tehlikeleri nedeniyle bunun yerine sıklıkla *sodyum laktat* ve *sodyum glukonat* gibi diğer maddeler kullanılır. Bu moleküllerin laktat ve glukonat bölümleri vücutta metabolize olarak sodyumu hücredışı sıvı içinde sodyum bikarbonat şeklinde bırakırlar ve böylece sıvıdaki pH'yı normale doğru yükseltirler.

Alkaloz tedavisi için ağızdan *amonyum klorür* verilebilir. Amonyum klorür kana emildikten sonra amonyak bölümü karaciğerde üreye çevrilir. Bu reaksiyon HCl oluşturur ve serbest kalan HCl hemen vücut sıvılarındaki tamponlar ile reaksiyona girer ve H^+ konsantrasyonunu asidik yöne kaydırır. Amonyum klorür bazen intravenöz olarak da verilir, ancak NH_4^+ çok toksiktir ve bu işlem tehlikeli olabilir. Alkalozun altında yatan nedeni tersine çevirmek en uygun tedavidir. Örneğin metabolik alkaloz hücredışı sıvı hacminde azalma ile ilişkili ancak kalp yetmezliği ile ilişkili değilse, alkalozu düzeltmek için izotonik tuzlu su solüsyonu genellikle yararlı olur.

Asit-Baz Bozukluklarının Klinik Ölçümleri ve Analizi

Asit-baz bozukluklarının uygun tedavisi iyi bir tanı gerektirir. Yukarıda açıklanan basit asit-baz bozuklukları arter kanı örneğinde üç kriterin analiziyle teşhis edilebilir: pH, plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2.



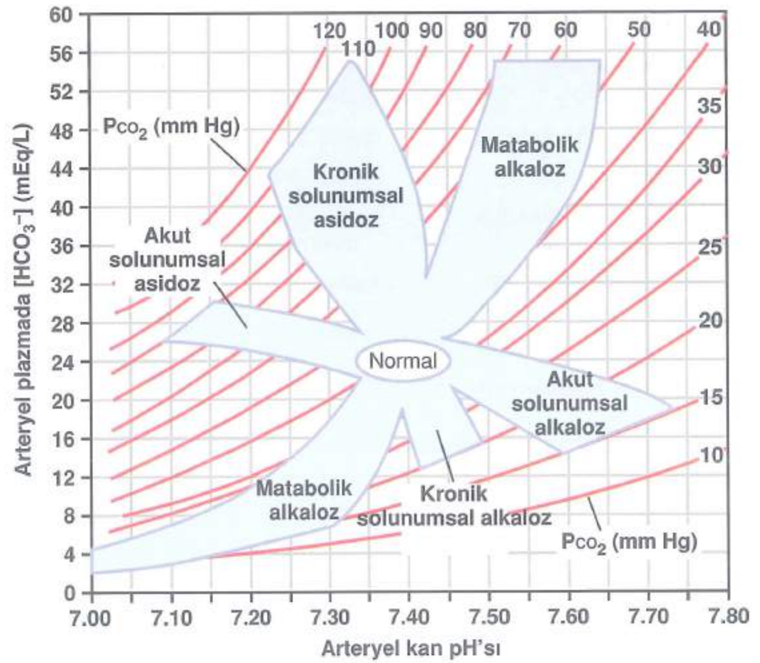
Şekil 31-10. Basit asit-baz bozukluklarının analizi. Eğer kompansatuvar yanıtlar şeklin altında görülenlerden belirgin olarak farklı ise, karışık asit-baz bozukluğu olduğu düşünülebilir.

Şekil 31-10'da görüldüğü gibi, basit asit-baz bozukluklarının tanısı çeşitli basamakları içerir. Bozukluğun asidoz veya alkaloz olduğu pH düzeyinin incelenmesi ile belirlenebilir. 7,4'ten düşük pH asidozu gösterirken, 7,4'ten yüksek pH ise alkalozu belirtir.

İkinci adım plazma Pco_2 düzeyini ve HCO_3^- konsantrasyonunu incelemektir. Pco_2 için normal değer 40 mm Hg ve HCO_3^- için 24 mEq/L'dir. Eğer bozukluk asidoz ile karakterize ise ve plazma Pco_2 düzeyi artmışsa asidozun solunumsal bir bileşeni olmalıdır. Böbrek kompansasyonundan sonra solunumsal asidozda plazma HCO_3^- konsantrasyonu normalin üzerine çıkma eğilimi gösterebilir. *Bu nedenle, basit solunumsal asidozda kısmi böbrek kompansasyonundan sonra beklenen değerler, plazma pH'sında azalma, Pco_2'de artma ve plazma HCO_3^- konsantrasyonunda artma olacaktır.*

Metabolik asidoz için de plazma pH'sında azalma olacaktır. Bununla birlikte, metabolik asidozda başlıca bozukluk plazma HCO_3^- konsantrasyonunda düşüştür. Bu nedenle, düşük HCO_3^- konsantrasyonu düşük pH ile birlikte ise, asidozun metabolik bir bileşeni olmalıdır. *Basit metabolik asidozda, solunumsal asidozdaki Pco_2 artışının aksine Pco_2 azalmıştır. Dolayısıyla, basit metabolik asidozda kısmi solunumsal kompansasyondan sonra düşük pH, düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 düzeyinde azalma beklenecektir.*

Alkaloz tiplerini sınıflandırma işlemleri aynı temel aşamaları içerir. Birincisi, alkalozda plazma pH'sında artış olmasıdır. Eğer pH düzeyindeki artış Pco_2 azalması ile ilişkili ise, alkalozda solunumsal bir bileşen olmalıdır. Buna karşılık, pH düzeyindeki artış artan HCO_3^- ile ilişkili ise, alkalozda metabolik bir bileşen olmalıdır. *Bu nedenle, basit solunumsal alkalozda plazmada pH artışı, Pco_2'de azalma ve HCO_3^- konsantrasyonunda azalma olması beklenir. Basit metabolik alkalozda ise, artmış pH, artmış plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve artmış Pco_2 beklenecektir.*



Şekil 31-11. Arter kanı pH'sını, arter plazmasında HCO_3^- ve Pco_2 değerlerini gösteren asit-baz nomogramı. Merkezdeki açık renkli daire normal kişilerdeki asit-baz durumu için yaklaşık sınırları göstermektedir. Nomogramdaki gölgeli alanlar ise, basit metabolik ve solunumsal bozukluklardaki normal kompansasyonun yaklaşık sınırlarını göstermektedir. Gölgeli alanlar dışındaki değerler için karışık asit-baz bozukluğundan şüphelenilmelidir. *(Cogan MC, Rector FC, Jr. Acid-Base Disorders in Kidney 3 rd ed. W.B Sounders Co., 1986'dan uyarlanmıştır.)*

Karışık Asit-Baz Bozuklukları ve Tanı için Asit-Baz Nomogramının Kullanımı

Bazı durumlarda asit-baz bozukluklarına uygun düzenleyici yanıtlar eşlik etmez. Bu durumdaki, bozukluğa *karışık asit-baz bozukluğu* adı verilir. Bunun anlamı asit-baz bozukluğu için iki veya daha fazla nedenin olmasıdır. Örneğin, düşük pH'lı bir hasta asidozlu olarak sınıflandırılır. Eğer bozukluk metabolizma aracılı ise, buna düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve uygun solunumsal kompansasyondan sonra düşük Pco_2 eşlik edecektir. Ancak, artmış Pco_2, ile birlikte plazma pH düşüklüğü ve HCO_3^- konsantrasyonu düşüklüğü olduğunda, asidozun hem metabolik hem de solunumsal bir bileşeni olması beklenir. Bu nedenle, bu bozukluk karışık asidoz olarak sınırlandırılacaktır. Örneğin, diyare nedeni ile gastrointestinal kanaldan akut HCO_3^- kaybı olan bir hastada (metabolik asidoz) ilaveten amfizem de olabilir (solunumsal asidoz).

Asit-baz bozukluklarının tanısı için uygun bir yol **Şekil 31-11**'de görüldüğü gibi, asit-baz nomogramı kullanılmasıdır. Bu şekil bir kişideki asidoz veya alkaloz tipini ve şiddetini belirlemede kullanılır. Bu asit-baz grafiğinde, Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre pH, HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 değerleri birbirini kesmektedir. Merkezdeki açık daire normal değerleri ve normal sınırlar içinde kabul edilebilecek sapmaları göstermektedir. Şekildeki gölgeli alanlar ise, basit metabolik ve solunumsal bozukluklara karşı olan normal kompansasyonların yüzde 95'lik güvenirlik sınırlarını göstermektedir.

Bu grafik kullanılırken tam bir kompansasyonun oluşumu için yeterli sürenin geçtiği varsayılmalıdır. Bu süreler, primer metabolik bozukluklarda solunumsal kompansasyon için 6-12 saat ve başlıca solunumsal bozukluklarda metabolik kompansasyon için 3-5 gündür. Eğer söz konusu değer koyu bölgeler dahilindeyse, basit bir asit-baz bozukluğu olabileceğini gösterir. Diğer taraftan pH, bikarbonat veya Pco_2 değerleri koyu bölgelerin dışında ise, bu durum hastada karışık asit-baz bozukluğu olabileceğini gösterir.

Asit-baz değerinin gölgeli alanda bulunması, o bozukluğun *daima* basit bir asit-baz bozukluğu olduğu anlamına gelmediği bilinmelidir. Bu durum akılda tutularak asit-baz nomogramı asit-baz bozukluğunun özgül tipi ve ağırlığını belirlemede hızlı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Örneğin, bir hastadan alınan arter plazmasının şu değerleri içerdiğini düşünelim: pH 7,30, plazma HCO_3^- konsantrasyonu 12,0 mEq/L ve plazma Pco_2'si 25 mm Hg. Bu değerlerle nomograma bakıldığında basit bir metabolik asidoz olduğu, uygun solunumsal kompansasyonunun Pco_2 değerini normal değer olan 40 mm Hg'dan 25 mm Hg'ya düşürdüğü görülebilir.

İkinci bir örnek, şu değerlere sahip bir hasta olsun: pH 7,15, plazma HCO_3^- konsantrasyonu 7 mEq/L ve plazma Pco_2'si 50 mm Hg. Bu örnekte hasta asidozludur ve plazma HCO_3^- konsantrasyonu normal değer olan 24 mEq/L'den düşük olduğundan metabolik bir nedenin olabileceği görülür. Ancak, normalde Pco_2 değerini düşürecek solunum kompansasyonu yoktur ve Pco_2 normal değer olan 40 mm Hg'nın hafifçe üzerine çıkmıştır. Bu durum, metabolik asidoz ile birlikte asidozun solunumsal bileşeninin de olduğu karışık asit-baz bozukluklarında mevcuttur.

Asit-baz nomogramı, anormal pH, Pco_2 ve plazma bikarbonat konsantrasyonuna katkıda bulunan bozuklukların tipini ve şiddetini belirlemede hızlı bir yöntem olarak kullanıl-

Tablo 31-4 Normal veya Artmış Plazma Anyon Açığı ile Birlikte Olan Metabolik Asidoz

Artmış Anyon Açığı (Normokloremi)	Normal Anyon Açığı (Hiperkloremi)
Diabetes mellitus (ketoasidoz)	Diyare
Laktik asidoz	Renal tübüler asidoz
Kronik böbrek yetmezliği	Karbonik anhidraz inhibitörleri
Aspirin (asetilsalisilik asit zehirlenmesi)	Addison hastalığı
Metil alkol zehirlenmesi	
Etilen glikol zehirlenmesi	
Açlık	

maktadır. Klinik ortamda, hastanın öyküsü ve diğer fiziksel bulgular da asit-baz bozukluklarının nedenleri ve tedavisiyle ilgili önemli ipuçlarını sağlamaktadır.

Asit-Baz Bozukluklarının Tanısında Anyon Açığının Kullanılması

Elektriksel nötraliteyi sağlamak için plazmadaki anyon ve katyon konsantrasyonlarının eşit olması gereklidir. Dolayısıyla, plazmada gerçek bir "anyon açığı" yoktur. Ancak, klinik laboratuvarlarda sadece bazı belirli katyon ve anyonlar rutin olarak ölçülmektedir. Normalde ölçülen katyon Na^+ ve anyonlar da Cl^- ve HCO_3^-'dır. "Anyon açığı" (yalnızca tanısal bir kavramdır) ölçülmeyen anyonlar ile ölçülmeyen katyonlar arasındaki farktır ve yaklaşık olarak hesaplandığında:

$$\text{Plazma anyon açığı} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$$
$$= 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/L}$$

Eğer ölçülmeyen anyonlar yükselirse veya ölçülmeyen katyonlar düşerse anyon açığı artacaktır. Ölçülmeyen en önemli katyonlar arasında kalsiyum, magnezyum ve potasyum ile başlıca ölçülmeyen anyonlar arasında da albumin, fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar sayılabilir. Genellikle ölçülmeyen anyonlar ölçülmeyen katyonlardan fazla olduğu için, anyon açığı 8 ile 16 mEq/L arasındadır.

Plazma anyon açığı temel olarak metabolik asidozun farklı nedenlerinin tanısında kullanılır. Metabolik asidozda, plazmada HCO_3^- konsantrasyonu azalmıştır. Eğer plazma sodyum konsantrasyonu değişmediyse, anyonların konsantrasyonu (Cl^- veya ölçülmeyen bir anyon) elektronötraliteyi korumak için artmak zorundadır. Eğer plazma Cl^-'u plazma HCO_3^-'ındaki düşmeyle orantılı olarak artarsa, anyon açığı normal kalacaktır. Buna sıklıkla *hiperkloremik metabolik asidoz* adı verilir.

Eğer plazma HCO_3^-'ındaki azalmaya artmış Cl^- eşlik etmezse, ölçülmeyen anyonların düzeylerinde ve sonuçta hesaplanan anyon açığında artış olmalıdır. Metabolik asidoz laktik asit veya ketoasitler gibi uçucu olmayan asitlerde artışa (HCl'nin yanısıra) bağlı ise, plazma anyon açığı artacaktır; çünkü, HCO_3^-'daki düşüş Cl^-'daki eşit miktarda artış ile eşleşmemiştir. Normal veya artmış anyon açığı ile ilişkili bazı metabolik asidoz örnekleri **Tablo 31-4**'de gösterilmiştir. Anyon açığını hesaplayarak metabolik asidozun olası sebeplerinin bazılarını daraltmamız mümkün olabilir.

Kaynaklar

Al-Awqati Q: Cell biology of the intercalated cell in the kidney. FEBS Lett 587:1911, 2013.

Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 280:F1, 2001.

Batlle D, Haque SK: Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant 27:3691, 2012.

Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.

Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.

Brown D, Wagner CA: Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. J Am Soc Nephrol 23:774, 2012.

Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG: Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. Kidney Int 82:9, 2012.

DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.

Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses. Physiology (Bethesda) 22:202, 2007.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 27:4273, 2012.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13:2171, 2002.

Kraut JA, Madias NE: Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. Clin J Am Soc Nephrol 7:671, 2012.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002.

Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology. Kidney Int 71:103, 2007.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H^+-ATPase. Physiol Rev 84:1263, 2004.

Weiner ID, Verlander JW: Role of NH_3 and $NH4^+$ transporters in renal acid-base transport. Am J Physiol Renal Physiol 300:F11, 2011.



Diüretikler, Böbrek Hastalıkları

DİÜRETİKLER VE ETKİ MEKANİZMALARI

Diüretikler adından anlaşıldığı gibi, idrar hacmi debisini artırırlar. Diüretiklerin çoğu çözünmüş maddelerin özellikle sodyum ve klorürün atılmasını da artırırlar. Gerçekten de, klinikte kullanılan diüretiklerin çoğu tübüllerde sodyum geriemilimini azaltarak etki ederler ve bu da natriüreze (sodyum atılımında artış) ve dolayısıyla diüreze (su çıkışında artış) neden olur. Diğer bir ifadeyle, su çıkışında artış birçok olayda tübülde sodyum geriemiliminin inhibisyonuna sekonder oluşur; çünkü tübüllerde kalan sodyum ozmotik olarak su geriemilimini de azaltır. Potasyum, klorür, magnezyum ve kalsiyum gibi birçok çözünmüş maddenin böbrek tubüllerinde geriemilimi de aynı şekilde sodyum geriemiliminden sekonder olarak etkilenir ve diüretiklerin çoğu bu maddelerin atılmasını da artırır.

Diüretiklerin en yaygın klinik kullanımı, özellikle ödem ve hipertansiyon ile birlikte seyreden hastalıklarda hücredışı sıvı hacmini azaltmak amacıyla olur. Bölüm 25'te açıklandığı gibi, vücuttan sodyum kaybı genelde hücredışı sıvı hacmini de azaltır. Bu nedenle hücredışı sıvı hacminin arttığı klinik bozukluklarda diüretikler yaygın olarak kullanılır.

Bazı diüretiklerin verilmesini takiben birkaç dakika içinde idrar debisi 20 kattan daha fazla artabilir. Ancak diüretiklerin çoğunun böbreklerin tuz ve su çıkışına etkileri birkaç gün içinde azalma gösterir (**Şekil 32-1**). Bunun nedeni azalan hücredışı sıvı hacmi etkisiyle diğer düzenleyici mekanizmaların aktive edilmesidir. Örneğin, hücredışı sıvı hacminde bir azalma genelde arter basıncını ve glomerül filtrasyonu hızını (GFR) düşürebilir ve renin salgısını ve anjiyotensin II oluşumunu artırır. Bu yanıtlar hep birlikte sonuçta diüretiklerin idrar çıkışına kronik etkilerine baskın çıkar. Böylece, öncelikle diüretiklerin kullanılmasını gerektiren hipertansiyon veya ödemi azaltarak arter basıncı ve hücredışı sıvıda azalma meydana getirdikten sonra, yani denge durumunda, idrar çıkışı su alımına eşit hale gelir.

Klinik kullanım için farklı etki mekanizmalarına sahip çok sayıda diüretik mevcuttur ve bunlar nefronun farklı bölümlerindeki tübüllerde geriemilimi inhibe ederler. Diüretiklerin genel sınıflandırılması etki mekanizmaları ve etki ettikleri tübül bölümleri **Tablo 32-1**'de gösterilmektedir.

OZMOTİK DİÜRETİKLER TÜBÜL SIVISINDA OZMOTİK BASINCI ARTIRARAK SU GERİEMİLİMİNİ AZALTIRLAR

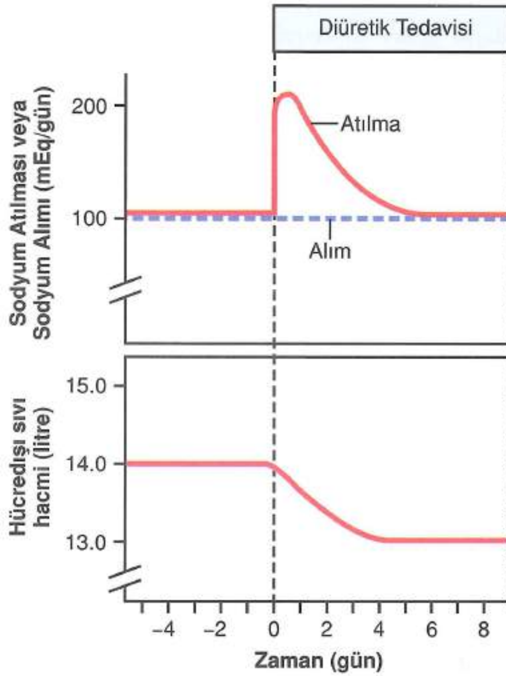
Kana üre, mannitol ve sukroz gibi böbrek tübüllerinden kolayca geriemilemeyen maddelerin enjeksiyonu tübüllerde ozmotik olarak aktif moleküllerin konsantrasyonunun belirgin şekilde artmasına neden olur. Bu maddelerin ozmotik basınçları su geriemilimini azaltır ve idrara çok fazla tübül sıvısının geçişine yol açar.

Tübül sıvısından fazla miktardaki çözünmüş maddenin geriemilmesinde yetersizlik ile birlikte seyreden bazı hastalıklarda da büyük hacimlerde idrar çıkarılır. Örneğin, diabetes mellitusta kan glikoz konsantrasyonu yüksek düzeylere çıkar ve filtre edilen glikoz miktarı artarak tübüllerin glikoz geriemilim kapasitesinin üzerine çıkar (glikozun *taşınma maksimumunu* aşar). Plazma glikoz konsantrasyonu 250 mg/dL'nin üzerine çıktığında fazla glikozun çok az bir kısmı tübüllerden geriemilebilir; bunun yerine fazlası tübüllerde kalır ve ozmotik diüretik olarak etki yaparak idrarla fazla sıvı atılmasına neden olur. Bu nedenle kontrol edilemeyen diabetes mellituslu hastalarda belirtilerden biri *poliüri* (sık idrar yapma), dehitrasyona bağlı olarak yüksek düzeyde sıvı alımı (*polidipsi*), hücredışı sıvı ozmolalitesinin artışı ve sonuçta susuzluk mekanizmasının aktive edilmesidir.

"KIVRIM" DİÜRETİKLERİ HENLE'NİN ÇIKAN KALIN KOLUNDA AKTİF SODYUM-KLORÜR-POTASYUM GERİ EMİLİMİNİ AZALTIR

Furosemid, etakrinik asit ve *bumetanid* güçlü diüretiklerdir. Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında bulunan 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum birlikte-taşıyıcısını engelleyerek aktif geriemilimlerini azaltırlar. Bu "kıvrım" diüretikleri klinikte kullanılan en güçlü diüretikler arasındadır.

Bu diüretikler Henle kıvrımında lümen tarafındaki zarda aktif sodyum-klorür-potasyum taşınmasını engelleyerek sodyum, klorür, potasyum ve diğer elektrolitlerle birlikte idrarla su atılmasını da artırırlar. Bu etkileri iki nedene bağlıdır: (1) nefronun distal bölümlerine geçen çözünmüş madde miktarını çok artırırlar ve bu da su geriemilimini engelleyen bir ozmotik etken olarak etki yapar ve (2) Henle kıvrımından medullanın interstisyel bölgesine iyonların emilimini azaltarak medullanın interstisyel sıvı ozmolaritesini düşürürler; bu da zıt akım işleminin çalışmasını bozar. Bu etki nedeniyle kıvrım diüretikleri böbreklerin idrarı konsantre etme veya seyreltme yeteneğine zarar verir. Henle kıvrımında sodyum ve klorür geriemiliminin inhibisyonu nedeniyle bu iyonlar artan su atılması ile birlikte daha fazla atıldıkları için idrarın seyreltilmesi bozulur. Bu iyonların böbrek medulla interstisyel sıvısındaki konsantrasyonlarının azalması ve bunun sonucu medulla ozmolaritesinin azalması nedeniyle, idrarın konsantre edilmesi bozulur. Sonuçta, toplayıcı kanallardan sıvı geriemilimi azalır ve böbreklerin maksimum konsantre etme yeteneği de oldukça düşer. Buna ilave olarak, medulla interstisyel sıvısında ozmolaritenin azalması Henle kıvrımının inen kolunda su geriemilimini de azaltır. Çok sayıdaki bu etkiler nedeniyle akut hallerde glomerül filtratının yüzde 20-30 kadarı idrara geçerek birkaç dakika içinde idrar çıkışının 25 kat kadar artırılmasına neden olur.



Şekil 32-1. Diüretik uygulanması sırasında sodyum atılması ve hücredışı sıvı hacmi. Sodyum atılmasında ani artışa hücredışı sıvı hacminde azalma eşlik eder. Eğer sodyum alımı sabit tutulursa, düzenleyici mekanizmalar sodyum atılmasını tekrar alıma eşit düzeye getirecek ve böylece tekrar sodyum dengesi oluşacaktır.

TİYAZİD DİÜRETİKLERİ DİSTAL TÜBÜLLERİN BAŞLANGICINDA SODYUM-KLORÜR GERİEMİLİMİNİ İNHİBE EDERLER

Klortiyazid gibi tiyazid türevleri distal tübüllerin başlangıç kısmında tübül hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısını engelleyerek etki yaparlar. Uygun şartlarda bu etkenler glomerül filtratının maksimum olarak yüzde 5-10 kadarının idrara geçişine neden olurlar. Bu miktar normalde distal tübüllerden geriemilen sodyum miktarı kadardır.

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ PROKSİMAL TÜBÜLLERDE SODYUM-BİKARBONAT GERİ EMİLİMİNİ ENGELLERLER

Asetazolamid, Bölüm 31'de açıklandığı gibi, proksimal tübülde bikarbonat (HCO_3^-) geriemilimi için gerekli olan *karbonik anhidraz* enzimini inhibe eder. Karbonik anhidraz enzimi karbonik anhidraz inhibitörlerinin başlıca etki bölgesi olan proksimal tübülde çok miktarda bulunur. Bir miktar karbonik anhidraz da diğer tübül hücrelerinde, örneğin toplayıcı tübülün interkale hücrelerinde bulunur.

Tablo 32-1 Diüretiklerin Sınıflandırılması, Etki Mekanizmaları ve Etkiledikleri Tübül Bölümleri

Diüretik Sınıfı	Etki Mekanizması	Tübül Bölgesi
Ozmotik diüretikler (mannitol)	Tübüler sıvı ozmolaritesini artırarak su ve çözünmüş madde geriemilimini inhibe eder	Başlıca proksimal tübüller
Kıvrım diüretikleri (furosemid, bumentanid)	Lümen tarafından zarda Na^+-K^+-Cl^- birlikte taşınmasını inhibe eder	Henle kıvrımının çıkan kalın kolu
Tiyazid diüretikleri (hidrokloritiyazid, klortalidon)	Lümen tarafındaki zarda Na^+-Cl^- birlikte taşınmasını inhibe eder	Distal tübüllerin başlangıcı
Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid)	HCO^- geriemiliminin ve H^+ sekresyonunun inhibisyonu yoluyla Na^+ geriemilimini azaltır	Proksimal tübüller
Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon)	Aldosteronun tübül reseptörü üzerine etkisini inhibe eder, Na^+ geriemilimini azaltır. K^+ sekresyonunu artırır	Toplayıcı tübüller
Sodyum kanal blokerleri (triamteren, amilorid)	Lümen tarafındaki zarda Na^+ kanallarına Na^+ girişini engeller, Na^+ geriemilimini azaltır ve K^+ sekresyonunu azaltır	Toplayıcı tübüller

Proksimal tübüllerde H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geriemilimi, lümen tarafındaki zarda sodyum-hidrojen zıt-taşınma mekanizması yoluyla sodyum geriemilimi ile eşleşmiş olduğundan, HCO_3^- geriemiliminin azalması sodyum geriemilimini de azaltır. Tübül sıvısından sodyum ve HCO_3^- geriemilimlerinin engellenmesi, bunların tübül sıvısında kalarak ozmotik diüretik gibi etki yapmalarına neden olur. Tahmin edilebileceği gibi, karbonik anhidraz inhibitörlerinin bir dezavantajı, idrarda aşırı HCO_3^- kaybına bağlı olarak bir miktar asidoza neden olmalarıdır.

MİNERALOKORTİKOİD RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ TOPLAYICI TÜBÜLLERDE SODYUM GERİEMİLİMİNİ VE POTASYUM SEKRESYONUNU AZALTIRLAR

Spironolakton ve *eplerenon* mineralokortikoid reseptör antagonistleridir ve bu ilaçlar korteksteki toplayıcı tübül epitel hücrelerindeki reseptörler bağlanma bölgelerine bağlanmak üzere aldosteron ile yarışarak bu tübül bölümünde sodyum geriemilimini ve potasyum sekresyonunu azaltırlar. Böylece, tübül içinde kalan sodyum, ozmotik diüretik olarak etki yaparak hem su hem de sodyum atılmasında artışa neden olur. Bu ilaçlar, aldosteronun potasyum sekresyonunu artırıcı etkisini engelleyerek potasyum atılmasını da azaltırlar. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri potasyumun hücre içinden hücredışı sıvıya hareketine de neden olurlar. Bu durum bazen hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonunun aşırı artışına neden olur. Bu nedenle, spironolakton ve diğer mineralokortikoid reseptör antagonistlerine *potasyum tutucu diüretikler* adı verilir. İdrarla potasyum kaybına neden olan diğer birçok diüretiklerin aksine, mineralokortikoid reseptör antagonistleri potasyum "tutucu" etki yaparlar.

SODYUM KANAL BLOKERLERİ TOPLAYICI TÜBÜLLERDE SODYUM GERİEMİLİMİNİ AZALTIRLAR

Amilorid ve *triamteren* de toplayıcı tübüllerde spironolakton'un etkisine benzer şekilde sodyum geriemilimini ve potasyum sekresyonunu inhibe ederler. Ancak hücresel düzeyde bu ilaçlar toplayıcı kanalların epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında bulunan sodyum kanallarına doğrudan sodyum girişini engellerler. Epitel hücrelerine sodyum girişinin azalması nedeniyle hücrelerin bazolateral zarlarından sodyum taşınması da azalır ve böylece sodyum-potasyum adenozin trifosfataz pompasının aktivitesi de düşer. Bu azalan aktivite hücre içine potasyum taşınmasını da azaltır ve sonuçta tübül sıvısına potasyum sekresyonunu azaltır. Bu nedenle, sodyum kanal blokerleri de potasyum tutucu diüretiklerdir ve idrarla potasyum atılma hızını düşürürler.

BÖBREK HASTALIKLARI

Böbrek hastalıkları dünyada birçok ülkede ölümün ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Örneğin, 2014 yılında Amerika'da erişkinlerin %10'dan fazlasının veya 26 milyondan daha fazla insanın kronik böbrek hastası olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayıdan daha fazla milyonlarca kişide akut böbrek hasarı veya daha az şiddetteki böbrek işlev bozukluğu bulunmaktadır.

Ciddi böbrek hastalıkları iki ana gruba ayrılabilir:

1. *Akut böbrek hasarı (ABH)*, böbrek fonksiyonlarının birkaç gün içinde hızla kaybolmasıdır, şiddetli akut böbrek hasarı için genellikle *akut böbrek yetmezliği* tabiri kullanılır. Böbrekler kısmen veya tamamen çalışamaz hale gelebilir ve bu bölümde daha sonra açıklandığı şekilde diyaliz gibi böbrek destek tedavisi gerekir. Bazı olaylarda ABH'li hastalar iyileşir ve böbrek fonksiyonları normale yakın düzelir.
2. *Kronik böbrek hastalığı* (KBH)'da, zaman içinde gittikçe artan sayıda nefronda işlev kaybı gelişir ve tüm böbrek işlevi azalır.

Bu iki genel grup içinde böbrek kan damarlarını, glomerülleri, tübülleri, böbrek interstisyumunu, üreterleri ve idrar kesesi dahil boşaltım kanalının böbrek dışındaki bölümlerini etkileyen çok çeşitli özgül böbrek hastalıkları bulunmaktadır. Bu bölümde, böbrek hastalıklarının en önemlilerinin sadece birkaçında görülen özgül fizyolojik bozuklukları tartışmaktayız.

AKUT BÖBREK HASARI

ABH'nın nedenleri başlıca üç gruba ayrılır:

1. Böbreklere gelen kan akımının yetersizliği sonucu oluşan ABH. Böbrek dışı bir organdan kaynaklanan bir bozukluk sonucu olduğu için, *prerenal ABH de* denir. Örneğin, prerenal ABH, kalp debisinin azaldığı ve kan basıncı düşüklüğü ile seyreden kalp yetmezliği veya şiddetli kanama gibi kan hacminde azalma ve düşük kan basıncı ile ilişkili durumlar sonucunda oluşabilir.
2. Böbreğin bizzat içindeki kan damarlarını, glomerülleri veya tübülleri etkileyen bozukluklar nedeniyle oluşan *intrarenal ABH*.
3. Kalikslerden mesaneye kadar olan üriner toplayıcı sistemin herhangi bir bölgesinin tıkanmasının neden olduğu *postrenal ABH*. Böbreğin dışında,

üriner kanalın tıkanmasına sebep olan en önemli nedenler kalsiyum, ürat veya sistin çökmesi sonucu oluşan böbrek taşlarıdır.

BÖBREKTE KAN AKIMI AZALMASI SONUCU OLUŞAN PRERENAL AKUT BÖBREK HASARI

Böbrekler normalde 1100 ml/dak veya kalp debisinin yüzde 20-25 kadarı olan bir kan akımına sahiptir. Böbreklere bu yüksek miktarda kan akımının temel nedeni, vücut sıvı hacimlerinin ve çözünmüş madde konsantrasyonlarının etkili bir şekilde düzenlenmesi için gerekli olan yüksek glomerül filtrasyon hızını sağlamak amacıyla yeterli plazma temin etmektir. Bu nedenle, böbrek kan akımında azalmaya genelde GFR düşüşü ve idrar ile su ve çözünmüş maddelerin atılmasında azalma da eşlik eder. Sonuçta, akut olarak böbrek kan akımını azaltan nedenler *oligüriye* neden olur. Bu durum vücut sıvılarında su ve çözünmüş madde birikimine yol açar. Eğer böbrek kan akımı belirgin şekilde düşmüş ise idrar çıkışı tamamen durur ve bu duruma *anüri* denir.

Böbrek kan akımı yaklaşık normalin yüzde 20 veya 25'inin altına düşmediği sürece, iskeminin nedeni böbrek hücrelerinde tahribat yapmadan düzeltilirse ABH genelde normale döner. Bazı dokulardan farklı olarak, böbrekler, hücrelerde gerçek bir tahribat oluşmadan kan akımında büyük çaplı bir düşüşe maruz kalmaya dayanabilirler. Bu fenomenin nedeni, böbrek kan akımı azaldığında, GFR ve glomerüllerden filtre edilen sodyum klorür miktarının da (aynı zamanda su ve diğer elektrolitlerin filtrasyon hızları da) azalmasıdır. Bu işlem, normal böbreğin enerjisinin ve oksijen tüketiminin büyük çoğunluğunu kullanan tübüller tarafından geriemilmesi gereken sodyum klorür miktarını da düşürür. Böylece, böbrek kan akımı ve GFR azaldığında böbreğin oksijen ihtiyacı da düşer. GFR sıfır değerine yaklaştığında böbreğin oksijen tüketimi, sodyum geriemilimini yapmadan ancak böbrek tübül hücrelerini canlı tutmaya yetecek düzeye yaklaşır. Kan akımı genellikle bazal düzey olan toplam böbrek kan akımının yüzde 20 veya 25'inin altına düştüğünde, böbrek hücreleri hipoksik duruma girerler ve böbrek kan akımındaki azalmaların devam etmesi, böbrek hücrelerinin özellikle tübül epitel hücrelerinin tahribatına hatta ölümüne neden olabilir.

Eğer prerenal ABH nedeni düzeltilmez ve böbrek iskemisi birkaç saatten fazla sürerse, bu tip böbrek yetmezliği aşağıda açıklandığı gibi intrarenal ABH'ye dönüşebilir. Böbrek kan akımında akut azalma hastanede yatan hastalardaki akut böbrek yetmezliğinin yaygın nedenidir. **Tablo 32-2,** böbrek kan akımında azalmanın ve prerenal ABH'nın bazı yaygın nedenlerini göstermektedir.

Tablo 32-2 Prerenal Akut Böbrek Hasarının Bazı Nedenleri

Damariçi Hacminde Azalma
Kanama (travma, cerrahi operasyon, doğum sonrası, gastrointestinal)
Diyare veya kusma
Yanıklar
Kalp Yetmezliği
Miyokard infarktüsü
Kalp kapağı hasarı
Periferik Vazodilatasyon ve Bunun Sonucunda Oluşan Hipotansiyon
Anaflaktik şok
Anestezi
Sepsis, şiddetli enfeksiyonlar
Primer renal hemodinamik bozukluklar
Renal arter stenozu, renal arter veya vende emboli veya tromboz

Tablo 32-3 İnterrenal Akut Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri

Küçük Damar ve/veya Glomerül Hasarı
Vaskülit (poliarteritis nodoza)
Kolesterol embolisi
Malign hipertansiyon
Akut glomerulonefrit
Tübül Epitelinin Hasarı (Tübül Nekrozu)
İskemi sonucu akut tübül nekrozu
Toksinler nedeniyle akut tübül nekrozu (ağır metaller, etilen glikol, insektisitler, zehirli mantarlar, karbon tetraklorür)
Renal İnterstisyel Hasar
Akut piyelonefrit
Akut alerjik interstisyel nefrit

BÖBREK İÇİ ANORMALLİKLERİN NEDEN OLDUĞU İNTRARENAL AKUT BÖBREK HASARI

Böbrek içinden köken alan ve idrar oluşumunu hızlı bir şekilde düşüren anormallikler, *intrarenal ABH* genel sınıfı içinde yer almaktadırlar. Bu sınıftaki ABH şu gruplara da ayrılabilir: (1) glomerül kapillerine veya diğer küçük böbrek damarlarına hasar veren durumlar, (2) böbrek tübül epiteline hasar veren durumlar ve (3) böbrek interstisyumunda hasara neden olan durumlar. Bu tip sınıflandırma hasarın yerine göre olmaktadır, ancak böbrek damarları ve tübül sistemi işlevsel olarak birbirlerine bağımlı olduklarından böbrek kan damarlarında olan tahribat tübül hasarına yol açarken, belirgin tübül hasarları da böbrek kan damarlarında hasara neden olabilir. İntrarenal akut böbrek yetmezliğinin bazı nedenleri **Tablo 32-3**'de liste halinde verilmektedir.

Glomerülonefritin Neden Olduğu Akut Böbrek Hasarı

Akut glomerulonefrit bir tip *intrarenal ABH*'dır ve çoğunlukla glomerülleri tahrip eden anormal bir immün reaksiyon sonucunda olmaktadır. Bu hastalığı olan hastaların yaklaşık yüzde 95'inde glomerüllerin hasarı, vücudun herhangi bir yerinde, çoğunlukla bazı A grubu beta streptokokların neden olduğu bir enfeksiyondan 1-3 hafta sonra görülür. Bu enfeksiyon bir streptokoksik boğaz ağrısı, streptokoksik tonsillit veya hatta derinin streptokok enfeksiyonu olabilir. Böbrekleri tahrip eden enfeksiyonun kendisi değildir. Bunun yerine, birkaç hafta içinde streptokok antijenine karşı gelişen antikorlar antijenlerle reaksiyona girerek çözünmeyen immün kompleksler oluştururlar ve bunlar da glomerüllerde, özellikle glomerülün bazal zarında tutulurlar.

İmmün kompleks glomerüllerde biriktiğinde, glomerüllerin birçok hücresi çoğalmaya başlar; fakat özellikle endotel ve epitel katları arasında yer alan mezenşimal hücreler çoğalırlar. Buna ilave olarak, glomerüllerde çok sayıda akyuvar tutulur. Glomerüllerin çoğu bu inflamatuvar reaksiyon sonucunda tıkanır ve tıkalı olmayanlar da aşırı geçirgen hale gelerek glomerül kapiller kanından glomerül filtratına alyuvar ve protein sızmasına yol açarlar. Şiddetli durumlarda böbrek tamamen veya tama yakın şekilde çalışmayı durdurur.

Glomerüllerin akut inflamasyonu genelde yaklaşık 2 hafta içinde hafifler ve hastaların çoğunda birkaç haftadan birkaç aya kadar olan sürede böbrekler normal işlevine döner. Ancak bazen glomerüllerin çoğu onarılamayacak düzeyde tahrip olur ve hastaların küçük bir kısmında ise ilerleyen böbrek bozukluğu devam ederek bu bölümden sonraki bölümde açıklanacak olan *kronik böbrek hastalığına* yol açar.

Akut Böbrek Hasarının Bir Nedeni Olarak Tübüler Nekroz

İntarenal akut böbrek yetmezliğinin diğer bir nedeni tübüllerdeki epitel hücrelerinin hasarı ile oluşan *tübüler nekrozdur.* Tübüler nekrozun bazı yaygın nedenleri: (1) şiddetli iskemi ve tübül epitel hücrelerine yetersiz oksijen ve besin maddesinin ulaşması ve (2) tübül epitel hücrelerine hasar veren zehirler, toksinler veya ilaçlardır.

Şiddetli Böbrek İskemisinin Neden Olduğu Akut Tübüler Nekroz. Böbreklerde şiddetli iskemi, dolaşım şoku ile veya böbreklere kan teminini aşırı şekilde engelleyen diğer bozukluklar sonucunda oluşabilir. Eğer iskemi böbrek tübül epitel hücrelerine besin maddesi ve oksijen teminini bozacak derecede şiddetli ve bu durum uzun süreli ise, epitel hücrelerinde hasar veya sonuçta yıkım oluşabilir. Böyle olduğunda tübül hücreleri "dökülür" ve nefronların çoğunu tıkar; böylece tıkanan nefronlarda idrar akışı olmaz. Etkilenen nefronlar, kan akımı normale döndüğünde bile, tübüller tıkalı olduğu sürece idrar çıkaramazlar. Tübül epitelinde iskemik hasarın en yaygın nedeni bu bölümde daha önce açıklandığı gibi, dolaşım şoku ile ilgili olan ABH'nın prerenal sebepleridir.

Toksinler veya İlaçların Neden Olduğu Akut Tübüler Nekroz. Tübül epitelini tahrip ederek ABH'ye yol açabilen böbrek zehirleri ve ilaçlar uzun bir liste oluşturmaktadır. Bu maddelerin bazıları *karbon tetraklorür, ağır metaller* (cıva ve kurşun gibi), *etilen glikol* (antifrizin temel maddesi), çeşitli *insektisitler* ve antibiyotik olarak kullanılan bazı *ilaçlar* (tetrasiklinler gibi) ve belirli kanser tedavilerinde kullanılan *cis-platinum*'dur. Bu maddelerin her biri böbrek tübül epitel hücrelerinde farklı toksik etki yaparak birçoğunun ölümüne neden olur. Sonuçta, epitel hücreleri bazal zardan dökülürler ve tübülleri tıkarlar. Bazı durumlarda bazal zar da tahrip olur. Eğer bazal zar sağlam kalırsa, yeni tübül epitel hücreleri zar boyunca büyüyebilir ve böylece tübül 10-20 gün içinde kendini tamir edebilir.

ALT ÜRİNER KANALIN ANORMALLİKLERİNİN NEDEN OLDUĞU POSTRENAL AKUT BÖBREK HASARI

Böbrek kan akımı ve diğer işlevler başlangıçta normal olsa bile, alt üriner kanaldaki çeşitli anormallikler idrar akımını kısmen veya tamamen durdurur ve böylece ABH'ye neden olabilirler. Sadece bir böbrekten idrar çıkışı durduğunda, hücredışı elektrolit ve çözünmüş madde düzeyini ve hücredışı sıvı hacmini görece normal seviyede tutmak amacıyla karşı böbrek çıkardığı idrar miktarını yeteri kadar artırdığından vücut sıvı içeriğinde büyük bir değişiklik görülmez. Bu tip böbrek hasarında, eğer problemin temel nedenleri birkaç saat içinde düzeltilirse, böbrek normal işlevine dönebilir. Ancak üriner kanalın birkaç gün veya haftalar süren kronik tıkanıklıkları geri dönüşü olmayan böbrek tahribatına neden olur. Postrenal ABH'nın bazı nedenleri şunlardır: (1) üreterlerin veya renal pelvislerin büyük taşlar veya kan pıhtıları ile iki taraflı olarak tıkanması, (2) mesanenin tıkanması ve (3) üretranın tıkanması.

AKUT BÖBREK HASARININ FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Akut böbrek yetmezliğinin temel fizyolojik etkisi kanda ve hücredışı sıvıda su, metabolik atık ürünler ve elektrolitlerin birikmesidir. Bu da su ve tuz yüklenmesine ve dolayısıyla ödeme ve hipertansiyona yol açabilir. Ancak fazla potasyum tutulması, ABH hastalarında daha ciddi tehlikelere neden olabilir; çünkü plazma potasyum

konsantrasyonunun 8 mEq/L'den daha fazla (normalin sadece iki katı) artışı (hiperkalemi) öldürücü olabilir. Böbreklerden yeterli miktarda hidrojen iyonu atılamadığı için akut böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik asidoz gelişebilir ve bu da öldürücü olabilir veya hiperkalemiyi ağırlaştırabilir.

Şiddetli ABH vakalarının çoğunda tam anüri gelişir. Böbrek işlevleri normale döndürülemez veya vücuttaki fazla su, elektrolit ve metabolizmanın atık ürünlerinin atılması için yapay böbrek kullanılmaz ise hasta 8-14 gün içinde kaybedilir. İdrar çıkışının azalmasının diğer etkileri ve yapay böbrek ile tedavi, KBH ile ilgili olan gelecek bölümde açıklanacaktır.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ÇOĞUNLUKLA İŞLEVSEL NEFRONLARIN GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ KAYBI İLE İLİŞKİLİDİR

KBH genellikle böbrek hasarı veya böbrek işlevlerinde en az 3 ay süren azalma ile belirgindir. KBH'de çok sayıda işlevsel nefronun ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı oluşur. Ciddi klinik belirtiler çoğunlukla işlevsel nefron sayısı normalin en az yüzde 70-75'inin altına düşünceye kadar görülmez. Gerçekte işlevsel nefron sayısı normal değerin yüzde 20-25'inin altına düşünceye kadar elektrolitlerin çoğunun normal kan konsantrasyonları ve normal vücut sıvı hacimleri dengede tutulabilir.

Tablo 32-4'de, KBH'nin en önemli nedenlerinden bazıları verilmektedir. Genelde KBH, ABH gibi kan damarlarında, glomerüllerde, tübüllerde, böbrek interstisyumunda ve alt üriner kanalda oluşan bozukluklar sonucu oluşabilir. KBH'ye yol açan çok çeşitli hastalıklar olmasına rağmen, sonuç genelde aynıdır; yani işlevsel nefron sayısında azalmadır.

Tablo 32-4 Kronik Böbrek Hastalığının Bazı Nedenleri

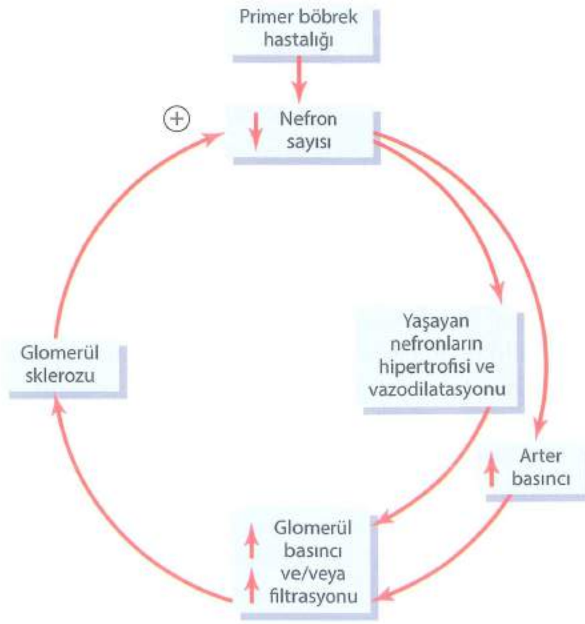
Metabolik Bozukluklar
Diabetes mellitus
Obezite
Amiloidoz
Hipertansiyon
Renal Vasküler Bozukluklar
Ateroskleroz
Nefroskleroz - hipertansiyon
İmmünolojik Bozukluklar
Glomerülonefrit
Poliarteritis nodoza
Lupus eritematozus
Enfeksiyonlar
Piyelonefrit
Tüberküloz
Primer Tübüler Bozukluklar
Nefrotoksinler (aneljezikler, ağır metaller)
Üriner Kanal Tıkanmaları
Böbrek taşları
Prostat hipertrofisi
Üretrada daralma
Doğumsal Bozukluklar
Polikistik hastalık
Doğumsal böbrek dokusu yokluğu (renal hipoplazi)

SON-DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINA YOL AÇAN KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KISIR DÖNGÜSÜ

Birçok durumda, böbreklerde oluşan ilk hasar, böbrek işlevinin giderek daha fazla bozulmasına ve kişinin yaşamak için diyaliz tedavisine veya böbrek transplantasyonuna gerek duyulacak noktaya ulaşmasına yol açan nefron kayıplarının artışıyla sonuçlanır. Bu duruma *son-dönem böbrek hastalığı (SDBH)* denilmektedir.

Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar, böbreğin büyük bölümlerinin cerrahi yolla alınmasının kalan nefronlarda uyum sağlayıcı değişikliklere yol açarak tek bir nefrondaki kan akımının artışına, GFR artışına ve kalan nefronlarda idrar çıkışında artışa neden olduğunu göstermektedir. Bu değişikliklerde hangi mekanizmanın sorumlu olduğu tam olarak anlaşılmamakla birlikte, buna kalan nefronlarda hipertrofinin yanı sıra (yaşayan nefronlardaki çeşitli oluşumların büyümesi) vasküler direnci ve tübülde geriemilimi azaltan işlevsel değişikliklerin katıldığı görülmektedir. Bu uyum sağlayıcı değişiklikler böbrek kütlesinin yüzde 20-25 kadarı kalan bir hastada bile, normal miktarda su ve elektrolit atılmasına imkan vermektedir. Ancak, yıllar boyunca bu uyum sağlayıcı değişiklikler, kalan nefronlarda, özellikle bu nefronların glomerüllerinde daha fazla hasara neden olur.

Sonradan oluşan bu ilave hasarın nedeni tam olarak anlaşılmamıştır, fakat bazı araştırıcılar bunun kısmen kalan glomerüllerde gerilmeye veya artan basınca bağlı olduğuna inanmaktadırlar. Bunun nedeni ise, işlevsel vazodilatasyon veya artmış kan basıncıdır. Basınçtaki kronik artış ve küçük arteriyollerin ve glomerüllerin gerginliğinin, bu damarların hasarı ve sklerozu ile sonuçlandığına (normal dokunun yerini bağ dokusunun alması) inanılmaktadır. Bu sklerotik lezyonlar böbrek işlevlerinin daha da azalmasına yol açarak kalan nefronlarda yeniden uyum sağlayıcı değişimlere ve yavaş yavaş gelişen kötü bir döngüye ve sonuçta SDBH'ye neden olur (**Şekil 32-2**). Bu ilerleyen böbrek işlev kaybını yavaşlatan yegane kanıtlanan yöntem, özellikle anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlar kullanarak arter basıncını ve glomerüler hidrostatik basıncını düşürmektir.



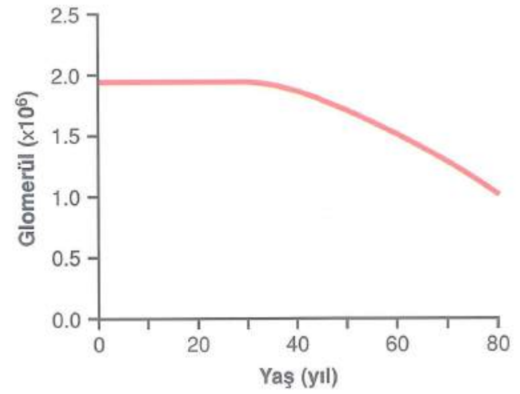
Şekil 32-2. Primer böbrek hastalığında oluşan kısır döngü. Hastalık nedeniyle nefronların kaybı, kalan glomerül kapillerinde basıncı ve akımı artırabilir. Bu durum "normal" kapillerleri de hasarlayarak ilerleyici skleroza ve sonuçta bu glomerüllerin de kaybına yol açar.

Tablo 32-5 Son Dönem Böbrek Hastalığının (SDBH) En Yaygın Nedenleri

Neden	Toplam SDBH'li Hastaların Yüzdesi
Diabetes mellitus	45
Hipertansiyon	27
Glomerülonefrit	8
Polikistik böbrek hastalığı	2
Diğer bilinmeyen	18

Tablo 32-5'de, SDBH'nin en yaygın nedenlerinin listesi görülmektedir. 1980'li yılların başlarında, *glomerülonefritin* bütün şekillerinin SDBH'nin başlamasına neden olan en yaygın etken olduğuna inanılırdı. Son yıllarda *diabetes mellitus* ve *hipertansiyonun* SDBH'ye yol açan önde gelen faktörler olarak kabul edildiği ve tüm kronik böbrek yetmezliklerinin yüzde 70'inden daha fazlasına neden oldukları anlaşılmıştır.

Aşırı kilo alımının (obezite) SDBH'nin iki temel nedeni-diyabet ve hipertansiyon-için en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir. Bölüm 79'da incelendiği gibi obezite ile yakın ilişkili olan tip II diyabet, tüm diabetes mellitus olgularının yüzde 90'ının daha fazlasından sorumludur. Aşırı kilo alımı, esansiyel hipertansiyon için de temel nedendir ve erişkinlerde hipertansiyon riski oluşumunun yüzde 65-75'inden sorumludur. Diyabet ve hipertansiyon nedeniyle oluşan böbrek hasarına ek olarak obezite de, hastalardaki mevcut böbrek hastalığının ilerlemesinde aditif veya sinerjistik etki yapabilir.



Şekil 32-3. Yaşlanmanın işlevsel glomerül sayısı üzerine etkisi.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ BİR NEDENİ OLARAK BÖBREK DAMARLARININ HASARI

Vasküler lezyonların birçok tipi böbreklerde iskemiye ve böbrek dokusunun ölümüne yol açabilir. Bunların en yaygınları, (1) ilerleyici sklerotik daralma ile seyreden büyük böbrek arterlerindeki *ateroskleroz*, (2) büyük arterlerden bir veya daha fazlasının tıkanmasına neden olan *fibromüsküler hiperplazi* ve (3) küçük arterler, arteriyoller ve glomerüllerin sklerotik lezyonlarının neden olduğu yaygın bir durum olan *nefroskleroz*dur.

Büyük arterlerin aterosklerotik veya hiperplazik lezyonları sıklıkla bir böbreği diğerinden daha fazla etkiler ve böylece tek taraflı böbrek işlevinin azalmasına sebep olur. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, bir böbreğin arteri normal iken diğerinin arteri daraldığında sıklıkla hipertansiyon gelişir ve bu durum "iki böbrek" Goldblatt hipertansiyonuna benzer.

Böbrek hastalıklarının en yaygın formu olan *iyi huylu nefroskleroz*, 60 yaşından sonra ölen insanların yaklaşık yüzde 70'inin ölüm sonrası incelenmesinde belirli ölçülerde görülmektedir. Vasküler lezyonların bu tipi, böbreğin küçük interlobüler arterlerinde ve aferent arteriyollerinde görülür. Bu durumun damarların intima tabakalarına plazma sızması ile başladığına inanılmaktadır. Bu sızıntı damarların orta katlarında fibrinoid kalıntılar birikmesine neden olur ve bunu damar çeperinin ilerleyici kalınlaşması izler, sonuçta damarı daraltır ve bazı durumlarda tıkar. Küçük böbrek arterleri arasında kollateral dolaşım olmadığından bu tip tıkanmaların bir veya birden fazlası belirli sayıda nefronun hasarına neden olur. Bunun sonucunda, böbrek dokusunun çoğu küçük miktarlarda fibröz doku ile yer değiştirir. Skleroz, glomerüller içinde oluştuğunda, bu glomerül hasarına *glomerüloskleroz* denilmektedir.

Nefroskleroz ve glomerüloskleroz insanların çoğunda 40 yaşından sonra belirli ölçülerde görülür ve bundan sonraki her 10 yılda işlevsel nefronların yüzde 10 oranında azalmasına neden olur (**Şekil 32-3**). Glomerüllerin ve nefron işlevinin tümündeki bu kayıp hem böbrek kan

akımında hem de GFR'de ilerleyici azalma ile kendini gösterir. Diyabeti ve hipertansiyonu olmayan sağlıklı insanlarda bile 80 yaşında böbrek plazma akımı ve GFR yüzde 40-50 oranında azalma gösterir.

Nefroskleroz ve glomerülosklerozun sıklığı ve şiddeti, *hipertansiyon* veya *diabetes mellitus* olduğunda aşırı derecede artar. Gerçekte, diabetes mellitus ve hipertansiyon, daha önce de açıklandığı gibi SDBH'nin en yaygın iki nedenidir. Böylece, şiddetli hipertansiyon ile birlikte seyreden iyi huylu nefroskleroz, hızla gelişen bir *kötü huylu nefroskleroza* yol açabilir. *Kötü huylu nefrosklerozun* belirgin histolojik görünümleri, etkilenen nefronda şiddetli iskemi ile birlikte, arteriyollerde fibrinoid birikimlerin oluşumunu ve damarların ilerleyici kalınlaşmasını içermektedir. Bilinmeyen nedenlerle, kötü huylu nefroskleroz ve şiddetli glomerüloskleroz gelişme insidansı siyah ırkta, aynı yaşta olup benzer şiddette hipertansiyon veya diyabete sahip beyaz ırka göre belirgin oranda daha yüksektir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ BİR NEDENİ OLARAK GLOMERÜLLERİN HASARI—GLOMERÜLONEFRİT

Kronik glomerülonefrit, böbreğin glomerüllerinin kapiller kıvrımlarında inflamasyon ve hasara neden olan birkaç hastalığın sonucunda oluşabilir. Bu hastalığın akut şeklinin aksine, kronik glomerülonefrit yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve sıklıkla geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine yol açar. Bu durum, akut glomerülonefriti izleyen primer bir böbrek hastalığı veya *sistemik lupus eritematoz* gibi sistemik hastalıklara sekonder olarak gelişen bir hastalık olabilir.

Çoğu durumda kronik glomerülonefrit, glomerül zarında antijen-antikor komplekslerinin birikimleri ile başlar. Akut glomerülonefritin aksine, kronik glomerülonefritli hastaların sadece çok az bir yüzdesinden streptokok enfeksiyonları sorumludur. Glomerül zarlarında antijen-antikor komplekslerinin birikimi inflamasyona, zarların ilerleyici kalınlaşmasına ve neticede glomerüllerin fibröz doku ile kaplanmasına neden olur. Hastalığın daha sonraki evrelerinde, glomerül zarının kalınlaşması ve glomerül yumağındaki filtrasyon yapan kapillerlerin azalması nedeniyle, glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı aşırı derecede azalır. Hastalığın son döneminde birçok glomerülün yerini fibröz doku alır ve bunun sonucunda sıvı filtre edemezler.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ BİR NEDENİ OLARAK BÖBREK İNTERSTİSYUM HASARI—İNTERSTİSYEL NEFRİT

Böbrek interstisyumunun primer veya sekonder hastalığına *interstisyel nefrit* denilmektedir. Genelde bu durum, her bir nefronu tahrip eden vasküler, glomerüler veya tübüler yıkım sonucunda oluşabilir veya böbrek interstisyumunun zehirler, ilaçlar ve bakteryel enfeksiyonlarla hasarına bağlı olabilir.

Bakteryel enfeksiyonların neden olduğu böbrek interstisyel hasarına *piyelonefrit* denilmektedir. Enfeksiyon farklı tipteki bakterilerden meydana gelebilir ancak özellikle üriner kanalın feçesle kontaminasyonu sonucu *Escherichia coli'den* oluşabilir. Bu bakteriler böbreklere ya kan yoluyla ulaşırlar veya daha yaygın olarak alt üriner kanaldan üreterler yoluyla böbreklere çıkabilirler.

Normal bir mesane bakterileri kolayca temizleyebilecek özellikte olmasına rağmen bakterilerin atılmasına engel olan iki genel klinik durum bulunmaktadır: (1) mesanenin tam olarak boşalamaması ve içeride bir miktar idrar kalıntısı kalması ve (2) idrar akışına engel olan bir tıkanmanın varlığı. Bakteriler mesaneden atılamadığında çoğalırlar ve mesanede inflamasyon gelişir; bu duruma *sistit* adı verilir. Sistit bir kez oluştuğunda, böbreklere çıkmadan lokalize olarak kalır veya bazı hastalarda bir ya da her iki üreterin de işeme sırasında idrarı yukarı ittiği patolojik bir durumda renal pelvise kadar çıkabilir. Bu duruma *vezikoüreteral reflü* denilir ve işeme sırasında mesane duvarının üreterleri tam kapatamaması neticesinde oluşur. Bunun sonucunda, yukarıya böbreklere doğru bir miktar idrar itilmiş olur ve onun da taşıdığı bakteriler renal pelvise ve böbrek medullasına çıkar ve piyelonefritle ilişkili bir enfeksiyon ve inflamasyon başlatabilirler.

Piyelonefrit medullada başladığı için, en azından başlangıç evrelerinde medullanın işlevlerini korteksten daha fazla etkiler. Medullanın temel işlevi idrarın konsantre edilmesinde zıt-akım mekanizmasının çalışması olduğu için piyelonefritli hastaların idrarı konsantre etme yeteneklerinde sıklıkla anlamlı derecede bozulmalar vardır.

Uzun süreli piyelonefritte, böbreklerin bakteriler tarafından istilası, sadece böbrek medulla interstisyumunda değil, tübüller, glomerüller ve böbreğin diğer tüm yapılarında da ilerleyici hasara neden olur. Sonuçta, işlevsel böbrek dokusunun büyük kısımları kaybolur ve kronik böbrek hastalığı gelişebilir.

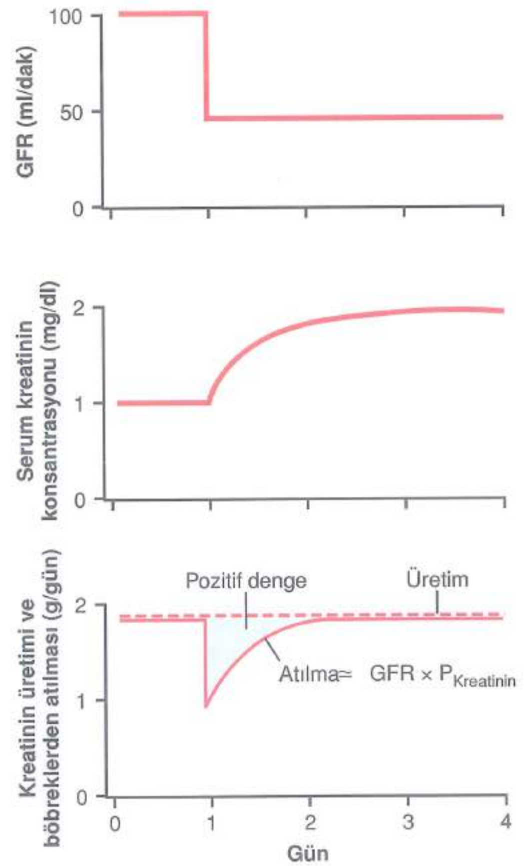
NEFROTİK SENDROM—ARTMIŞ GLOMERÜL GEÇİRGENLİĞİ SONUCUNDA İDRARLA PROTEİN ATILMASI

Böbrek hastalığı olan birçok hastada, idrarda fazla miktarda plazma proteinlerinin kaybı ile karakterize *nefrotik sendrom* gelişir. Bazen böbreğin işlevlerinde başka temel bozukluk belirtileri olmadan da gelişebilir, fakat çoğunlukla belirli derecelerde KBH ile ilişkilidir.

İdrarda protein kaybının nedeni glomerül zarının geçirgenliğinin artmasıdır. Bundan dolayı, bu zarın geçirgenliğini artıran herhangi bir hastalık nefrotik sendroma neden olabilir. Bu hastalıklar şunlardır: *(1)*

kronik glomerülonefrit, esas olarak glomerülleri etkileyerek glomerül zarının geçirgenliğini oldukça artırır: (2) *amiloidoz,* kan damarlarının duvarlarında anormal proteinoid maddelerin birikimi sonucunda oluşur ve glomerüllerin bazal zarında ciddi hasara neden olur ve (3) *minimal değişimli nefrotik sendrom,* glomerül ve kapiller zarında ışık mikroskobu ile belirlenebilecek herhangi bir temel bozukluk yoktur. Bölüm 27'de anlatıldığı gibi, minimal değişimli nefropati, normalde glomerül kapiller bazal zarında mevcut olan negatif yüklerin kaybı ile ilişkilidir. İmmünolojik çalışmalar, bazı vakalarda, anormal immün reaksiyonların varlığını da gösterdiği için, negatif yük kaybının zara antikorların saldırısı sonucunda olabileceği öne sürülmüştür. Glomerül kapillerlerinin bazal zarında negatif yüklerin kaybı normalde bazal zardaki negatif yüklerin geri ittiği negatif yüklü plazma proteinlerinin, özellikle albüminin glomerül zarından kolaylıkla geçişine izin verir.

Minimal değişimli nefropati erişkinlerde, fakat daha sık olarak 2-6 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Glomerül kapiller zarının artan permeabilitesi her gün idrarla 40 gr'a kadar çıkabilen plazma proteini kaybına yol açar ve bu miktar bir çocuk için oldukça fazladır. Bunun sonucunda, çocuğun plazma protein konsantrasyonu çoğu kez 2 gr/dl'nin altına ve kolloid ozmotik basınç normal değeri olan 28 mm Hg'dan 10 mm Hg'nın altına düşer. Plazmadaki bu düşük kolloid ozmotik basınç sonucu, vücudun her bölgesindeki kapiller damarlardan çok miktarda sıvı dokulara sızar ve Bölüm 25'de anlatıldığı gibi şiddetli ödeme neden olur.



Şekil 32-4. Kreatinin yapım hızı aynı kaldığında, glomerül filtrasyonu hızının (GFR) yüzde 50 azaltılmasının serum kreatinin konsantrasyonu ve kreatinin atılma hızına etkisi.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA NEFRONUN İŞLEVİ

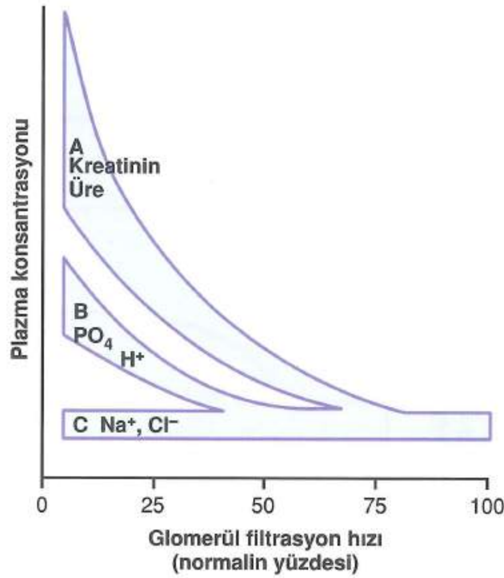
İşlevsel Nefronların Kaybı Kalan Nefronlar Tarafından Daha Fazla Su ve Çözünmüş Madde Atılmasını Gerektirir. GFR azalmasına yol açabilecek işlevsel nefron sayısındaki azalmanın böbreklerden su ve elektrolit atılmasını da azaltacağı beklenir. Ancak nefronların yüzde 75-80 kadarını bile kaybeden hastalar, vücut sıvılarında veya sıvı elektrolitlerin çoğunun herhangi bir ciddi birikimi olmaksızın normal miktarda su ve elektroliti atabilmektedir. Nefron sayısında daha fazla düşüş ise, elektrolit ve sıvı birikimine yol açar ve nefron sayısı normalin yüzde 5-10 düzeyine indiğinde genellikle ölüm olur.

Elektrolitlerin aksine, üre ve kreatinin gibi birçok metabolizma atığı ürün, hasarlı nefronların sayısıyla doğru orantılı olarak vücutta birikirler. Bunun nedeni kreatinin ve üre gibi maddelerin atılmalarının büyük ölçüde glomerül filtrasyonuna bağlı olmasıdır. Bunlar elektrolitler gibi güçlü bir şekilde geriemilemez. Örneğin, kreatinin geriemilemez ve dolayısıyla atılma hızı filtre edildiği hıza yaklaşık olarak eşit olur:

Kreatinin filtrasyon hızı
= GFR x Plazma kreatinin konsantrasyonu
= Kreatinin atılma hızı

Bu nedenle, GFR azaldığında kreatinin atılma hızı da aynı şekilde azalarak vücut sıvılarında kreatinin birikimine ve normal düzeye (vücutta üretilen kreatinin oranına eşit) dönünceye kadar kreatinin konsantrasyonunun yükselmesine neden olur (**Şekil 32-4**). Yani, normal şartlarda, GFR'deki düşüşe rağmen kreatinin atılma hızı kreatinin üretim oranına eşit olur; ancak bu normal kreatinin atılma oranı, **Şekil 32-5**'deki A eğrisinde gösterildiği gibi, yüksek plazma kreatinin konsantrasyonunun harcanması sayesinde gerçekleşir.

Fosfat, ürat ve hidrojen iyonları gibi maddeler, GFR normalin yüzde 20-30 altına düşünceye kadar, çoğunlukla normal sınırlar içinde tutulurlar. Bunun sonucu olarak, bu maddelerin plazma konsantrasyonu **Şekil 32-5**'deki B eğrisinde gösterildiği gibi yükselir, ancak bu GFR'nin düşüşüyle orantılı değildir. GFR düştüğünde, bu çözünmüş maddelerin görece sabit plazma konsantrasyonlarının



Şekil 32-5. Kronik böbrek yetmezliğinde farklı tipteki çözünmüş maddelerin temsili adaptasyon şekilleri. A eğrisi, üre ve kreatinin gibi filtre edilip zayıfça geriemilime uğrayan maddelerin yaklaşık plazma konsantrasyon değişimlerini göstermektedir. B eğrisi, fosfat, ürat ve hidrojen iyonu gibi çözünmüş maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir. C eğrisi, sodyum ve klorür gibi çözünmüş maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir.

Tablo 32-6 Böbrek yetmezliğinde Toplam Böbrekten Atılma ve Nefron Başına Atılma

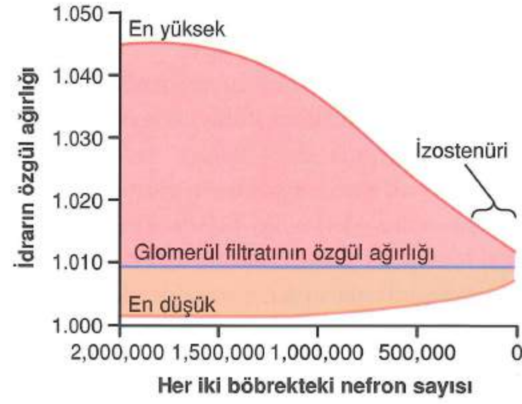
	Normal	Nefronlarda %75 kayıp
Nefron sayısı	2,000,000	500,000
Toplam GFR (ml/dak)	125	40
Tek nefronlar için atılan hacim (nl/dak)	62,5	80
Tüm nefronlar için atılan hacim (ml/dak)	1,5	1,5
Nefron başına atılan hacim (nl/dak)	0,75	3,0

sağlanması, bu maddelerin glomerül kapillerlerinden filtre edilen miktarlarının giderek daha fazla fraksiyonunun atılmasıyla gerçekleşir. Bu durum tübülde geriemilim hızının azaltılması veya bazı durumlarda ise tübülde sekresyon hızının artırılması ile olur.

Sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları GFR'de aşırı bir düşüş olsa bile (**Şekil 32-5**'de C eğrisi) hemen hemen sabit tutulur. Bu denge bu elektrolitlerin tübüldeki geriemilimlerinin çok azaltılmasıyla oluşturulur.

Örneğin, işlevsel nefronların yüzde 75 oranında kaybında, kalan her bir nefron normal şartlardakinin dört katı kadar daha fazla sodyum ve dört katı kadar daha fazla hacim atmalıdırlar (**Tablo 32-6**).

Bu adaptasyon, kısmen, kalan her bir nefrondaki kan damarlarının ve glomerüllerin hipertrofileri ve kan damarlarında dilatasyona neden olan işlevsel değişiklikler



Şekil 32-6. İşlevsel nefronların sayısında azalma olan bir hastada izostenüri gelişimi.

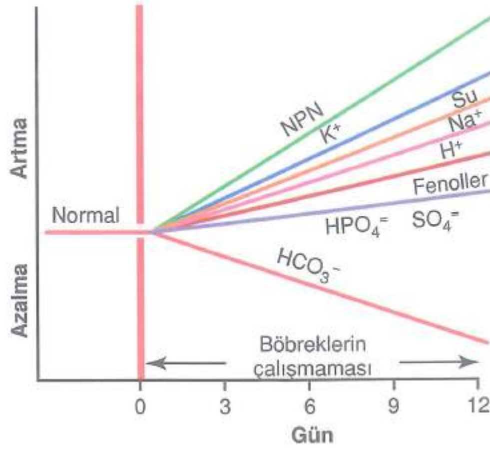
sonucunda artmış kan akımı ve artmış GFR'ye bağlı olarak oluşur. Toplam GFR'de büyük düşüşler olsa bile, tübüllerin su ve elektrolit geriemilim hızlarını düşürmeleri yolu ile böbreklerden atılma hızı normal düzeyde korunabilir.

İzostenüri-Böbreklerin İdrarı Konsantre veya Dilüe Edememesi. Hastalıklı böbreklerin kalan nefronlarındaki hızlı tübül akımının önemli bir etkisi, böbrek tübüllerinin idrarı konsantre etme veya seyreltme yeteneklerini kaybetmesidir. Böbreğin konsantre etme gücü şu nedenlerle bozulur: (1) tübül sıvısının toplayıcı kanallardan hızlı geçişi suyun yeterli miktarda geriemilmesini engeller ve (2) hem Henle kıvrımında hem de toplayıcı kanallardaki hızlı akış, zıt-akım mekanizmasının medulla interstisyel sıvı elektrolitlerini etkin bir şekilde konsantre etmesini engeller. Bu nedenle, gittikçe fazla sayıda nefron hasarlandıkça böbreklerin maksimum konsantre etme yeteneği azalır ve idrarın ozmolaritesi ve özgül ağırlığı (toplam çözünmüş madde konsantrasyonunun bir göstergesi), **Şekil 32-6**'da gösterildiği gibi, glomerül nitratının ozmolarite ve özgül ağırlığına yaklaşır.

Henle kıvrımında sıvının hızlı geçişi ve nefronun bu bölümündeki tübül sıvısında üre gibi çözünmüş maddelerin görece yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle, nefron sayısı azaldıkça böbreğin seyreltme mekanizması da bozulur. Sonuçta, böbreğin seyreltme kapasitesi tam olmaz ve idrarın minimum ozmolaritesi ve özgül ağırlığı glomerül filtratınkine yaklaşır. KBH'de konsantre etme mekanizması seyreltme mekanizmasından daha fazla bozulduğu için, önemli bir klinik böbrek fonksiyon testi, hastanın su alımı 12 saat veya daha fazla süre kısıtlandığı zaman, böbreklerin idrarı ne ölçüde konsantre ettiğinin ölçülmesidir.

Böbrek Yetmezliğinin Vücut Sıvılarına Etkisi-Üremi

KBH'nin vücut sıvılarına etkisi, (1) su ve gıda alımına ve (2) böbrek işlevindeki bozukluk derecesine bağlıdır. Tam böbrek yetmezliği olan bir hastanın aynı miktarda su ve besin tükettiği düşünüldüğünde, hücredışı sıvıdaki çeşitli maddelerin



Şekil 32-7. Böbrek yetmezliğinin hücredışı sıvı içeriğine etkisi. NPN, protein-dışı azotlu maddeler.

yaklaşık konsantrasyonları **Şekil 32-7**'de gösterildiği gibi olur. Önemli etkileri şunlardır: (1) su ve tuz tutulmasından dolayı *yaygın ödem*, (2) böbreklerin normal asidik ürünleri vücuttan atamamasına bağlı gelişen *asidoz*, (3) vücudun protein metabolik son ürünlerini atamaması neticesinde özellikle üre, kreatinin ve ürik asit gibi *protein-dışı azotlu maddelerin yüksek konsantrasyonu* ve (4) böbrekler tarafından atılan *fenoller, sülfatlar, fosfatlar, potasyum ve guanidin bazları* gibi *diğer maddelerin yüksek konsantrasyonu*. Bu genel duruma, vücut sıvılarındaki yüksek üre konsantrasyonu nedeniyle *üremi* denir.

Kronik Böbrek Hastalığında Su Tutulması ve Ödem Gelişimi. Eğer akut böbrek hasarı başladıktan hemen sonra su tüketimi kısıtlanırsa, toplam vücut sıvı miktarı sadece hafifçe artar. Eğer sıvı alımı durdurulamaz ve hasta normal susama mekanizmasına tepki olarak su içerse, vücut sıvıları hemen ve hızlı bir şekilde artmaya başlar.

KBH'de tuz ve su alımı fazla olmadığı sürece böbrek işlevleri normal düzeyin yüzde 25 veya daha altına düşünceye kadar, aşırı sıvı birikimi olmaz. Bunun nedeni, daha önce açıklandığı gibi, kalan nefronların daha fazla miktarda tuz ve su atılmasını sağlamasıdır. Az miktarda sıvı tutulması olsa bile, iskemik böbrek hastalığında olduğu gibi, çoğunlukla artan renin ve anjiyotensin II miktarı KBH'de şiddetli hipertansiyona neden olur. Böbrek işlevi yaşam için diyalize gerek olacak kadar azalan hastaların hemen hepsinde hipertansiyon gelişir. Bu hastaların çoğunda, tuz alımının ciddi kısıtlanması ve hücredışı sıvının diyaliz ile uzaklaştırılması hipertansiyonu kontrol edebilir. Diğer hastalarda hipertansiyon, diyaliz ile fazla sodyum atılmasından sonra da devam eder. Bu grupta iskemik böbreğin alınması, fazla renin salgısının kaynağının ve dolayısıyla anjiyotensin II oluşumunda artışa yol açan kaynağın uzaklaştırılmasını sağlayacağı için, çoğu kez hipertansiyonu (diyaliz ile sıvı tutulması önlendiği sürece) düzeltir.

Üre ve Diğer Protein-Dışı Azotlu Maddelerin Artışı (Azotemi). Protein-dışı azotlu maddeler üre, ürik asit, kreatinin ve daha az önemli bazı maddeleri kapsamaktadır. Bu azotlu maddeler genelde protein metabolizmasının son ürünleridir ve hücrelerde normal protein metabolizmasının devamının sağlanması için vücuttan atılmaları gerekir. Bu protein-dışı azotlu maddelerin konsantrasyonları, özellikle ürenin konsantrasyonu, tam böbrek yetmezliğinin 1-2 haftası içinde 10 kata kadar çıkabilir. KBH'de, konsantrasyonlar yaklaşık olarak işlevsel nefronlardaki azalma derecesiyle orantılı bir şekilde yükselir. Bu nedenle, bu maddelerin, özellikle üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ölçümü KBH'nin derecesinin belirlenmesi için önemli bir yoldur.

Kronik Böbrek Hastalığında Asidoz. Vücut normalde her gün metabolik bazlardan en az 50-80 milimol daha fazla olacak şekilde metabolik asit oluşturur. Bu nedenle, böbrekler işlev yapamazsa vücut sıvılarında asit birikimi olur. Vücut sıvılarındaki tamponlar, normalde hücredışı sıvı H^+ konsantrasyonunda ölümcül bir artış olmaksızın 500-1000 milimol asidi tamponlar ve kemiklerdeki fosfat bileşikleri de ilave birkaç bin milimol H^+ tamponlar. Ancak bu tamponlama gücü tükendiğinde kan pH düzeyi hızlı şekilde düşer ve hasta komaya girer. Vücut pH'sı 6,8'in altına düştüğünde ölüm kaçınılmazdır.

Kronik Böbrek Hastalığında Eritropoietin Salgılanmasındaki Azalmanın Neden Olduğu Anemi. Şiddetli KBH olan hastalarda hemen daima anemi gelişir. Bu aneminin en önemli nedeni kemik iliğini uyararak alyuvar yapımını sağlayan *eritropoietinin* böbreklerden salgılanmasının azalmasıdır. Eğer böbrekler ciddi bir şekilde hasarlanmış ise, yeterli düzeyde eritropoietin yapamazlar ve bu da alyuvar yapımının azalmasına ve dolayısıyla anemiye yol açar.

Ancak 1989'dan beri rekombinan eritropoietinin uygulanır olması kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi tedavisinde yararlı olmuştur.

Kronik Böbrek Hastalığında Aktif D Vitamini Yapımının Azalmasına ve Böbreklerde Fosfat Tutulmasına Bağlı Oluşan Osteomalasi. Uzun süren KBH, kemiklerin kısmen absorbe olduğu ve sonunda çok zayıfladığı bir durum olan *osteomalasiye* neden olur. Bu durumun önemli bir nedeni şudur: D vitamini iki aşamalı bir işlemle dönüşüme uğramalıdır. Önce karaciğerde sonra böbreklerde, bağırsaklardan kalsiyumun emilimini artırmak için D vitamininin 1,25-dihidroksikolekalsiferola dönüşmesi gerekir. Bu nedenle, böbreklerde ciddi hasar kandaki *aktif D* vitaminini çok fazla düşürür ve bunun sonucunda bağırsaklardan kalsiyum emilimi ve kemiklere kalsiyum sağlanması azalır.

İskeletin demineralizasyonunun KBH'de önemli bir diğer nedeni de, azalan GFR sonucu serum fosfat konsantrasyonundaki artıştır. Serum fosfat düzeyinde artış, plazmada fosfatın kalsiyum ile bağlanmasını artırır; böylece, plazmada *iyonize* kalsiyum konsantrasyonunu azaltır ve bu da *paratiroid hormon* salgılanmasını uyarır. Bunun sonucu oluşan sekonder hiperparatiroidizm, kemiklerden kalsiyum iyonunun serbestlenmesini artırarak kemiklerin daha fazla demineralizasyonuna neden olur.

Hipertansiyon ve Böbrek Hastalığı

Bu bölümde daha önce açıklandığı gibi, hipertansiyon, böbreklerin kan damarlarının ve glomerüllerin hasarını artırır ve son dönem böbrek hastalığının (SDBH) ana nedenidir. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, böbrek işlevlerindeki anormallikler de hipertansiyona neden olabilirler. Bu nedenle, hipertansiyon ve böbrek hastalıkları arasındaki ilişki bazı durumlarda tehlikeli bir kısır döngü oluşturur. Primer böbrek hasarı kan basıncında artışa yol açar, bu da daha fazla böbrek hasarına neden olur ve kan basıncını daha da artırır. Bu durum SDBH gelişinceye kadar devam eder.

Böbrek hastalıklarının her tipi hipertansiyona neden olmaz, zira böbreklerin bazı bölümlerinin lezyonu hipertansiyon oluşturmaksızın üremiye yol açar. Ancak bazı böbrek lezyonları özellikle hipertansiyon oluşumuna yatkındırlar. Böbrek hastalıklarının hipertansiyon veya hipertansiyon dışı etkilerle bağlantılı olarak yapılan sınıflandırması aşağıda verilmektedir.

Böbreklerin Sodyum ve Su Atma Gücünü Azaltan Böbrek Lezyonları Hipertansiyona Yol Açarlar. Böbreklerin sodyum ve su atma güçlerini azaltan böbrek lezyonları çoğunlukla hipertansiyona neden olurlar. Bu nedenle, *GFR azalmasına* veya *tübülde geriemilimin artışına* neden olan lezyonlar genellikle çeşitli derecelerde hipertansiyona yol açarlar. Hipertansiyona neden olan bazı özel tip böbrek bozuklukları aşağıda verilmektedir.

1. *Böbrekte vasküler direnç artışı,* böbrek kan akımını ve GFR'yi azaltır. Buna bir örnek renal arter stenozunun neden olduğu hipertansiyondur.
2. *GFR'yi azaltan glomerül kapiller filtrasyonu katsayısındaki azalma.* Buna örnek, glomerüldeki kapiller zarın kalınlaşmasına ve inflamasyonuna neden olan ve böylece glomerül kapiller filtrasyonu katsayısını düşüren kronik glomerülonefrittir.
3. *Tübülde aşırı sodyum geriemilimi.* Buna örnek, özellikle korteksteki toplayıcı tübüllerde sodyum geriemilimini artıran aşırı aldosteron salgılanmasına bağlı oluşan hipertansiyondur.

Hipertansiyon oluştuğunda, basınç natriürezi ve basınç diürezine bağlı olarak, sodyum ve suyun böbreklerden atılması normale döner ve böylece suyun ve sodyumun alımı ve atılması tekrar dengelenir. Böbrekte vasküler dirençte büyük artışlar veya glomerül kapiller katsayısında azalmalar olsa bile, arter kan basıncı yükseldikten sonra GFR yeniden normale yakın düzeyine geri döner. Benzer şekilde, fazla aldosteron salgılanmasında olduğu gibi, tübülde geriemilim arttığında başlangıçta böbrekten atılma hızı azalır ancak arter basıncı yükseldikçe normale döner. Böylece, hipertansiyon geliştikten sonra hipertansiyon dışında sodyum ve su atılmasında belirgin bir bozukluk belirtisi görülmez. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, yüksek arter basıncında sodyum ve suyun normal atılması, basınç natriürezinin ve basınç diürezinin daha yüksek bir arter basıncına ayarlanmış olduğunu gösterir.

Yama Tarzı Böbrek Hasarının ve Renin Salgılanmasında Artışın Neden Olduğu Hipertansiyon. Renal arterin aşırı şekilde daraldığı durumda olduğu gibi, eğer böbreğin bir parçası iskemik, geri kalan kısmı iskemik değilse, iskemik böbrek dokusu fazla miktarda renin salgılar. Bu salgı anjiyotensin II oluşumunda artışa neden olur ve bu da hipertansiyona yol açabilir. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, bu hipertansiyona neden olan olaylar dizisi olasılıkla şunlardır: (1) iskemik böbrek dokusunun kendisi normalden daha az su ve tuz atar, (2) iskemik böbrekten salgılanan renin ve bunun sonucu artan anjiyotensin II yapımı böbreğin iskemik olmayan dokusunu etkileyerek tuz ve su tutulmasına neden olur ve (3) fazla su ve tuz, normalde olduğu şekilde hipertansiyona neden olur.

Benzer tipte bir hipertansiyon, böbreğin bir veya her ikisinde yama tarzında bazı alanların vasküler hasar veya arteriyoskleroz sonucu iskemik olmasıyla oluşabilir. Bunun sonucunda, iskemik nefronlar daha az tuz ve su atarken daha fazla miktarlarda renin salgılar. Bu da anjiyotensin II yapımını artırır. Yüksek anjiyotensin II düzeyleri daha sonra çevresindeki normal nefronların sodyum ve tuz atma yeteneklerini bozar. Sonuçta hipertansiyon gelişerek böbreklerin sodyum ve tuz atılması düzelir ve böylece yüksek kan basıncı pahasına tuz ve su alımı ile atılması dengelenmiş olur.

Tüm Nefronların Kaybına Neden Olan Böbrek Hastalıkları Hipertansiyon Oluşturmayabilir Fakat Kronik Böbrek Hastalığına Yol Açarlar

Bir böbreğin ve diğer böbreğin de bir parçasının kaybında olduğu gibi, nefronlardan çoğunun kaybı halinde, eğer kaybedilen böbrek dokusu fazla ise daima KBH gelişir. Eğer kalan nefronlar normal ve tuz alımı fazla değilse, bu durum klinik olarak önemli derecede hipertansiyona neden olmayabilir, çünkü kan basıncında hafif bir artış bile, sadece çok az nefron sağlam kalsa bile idrarla yeteri kadar su ve tuz atılması sağlanıncaya dek GFR'yi artıracak ve tübülde sodyum geriemilimini azaltacaktır. Diğer taraftan, bu tip bozukluğu olan bir hastada, eğer fazla miktarda tuz tüketimi gibi ek yüklenmeler olursa hastada ciddi hipertansiyon gelişebilir. Bu durumda, böbrekler kalan çok az sayıdaki işlevsel nefronlarla yeteri kadar tuz atılmasını sağlayamazlar. Artan kan basıncı, normal şartlarda tuz ve su alımına eşit düzeyde su ve tuz atılmasını gerçekleştirir.

Hipertansiyonun etkin tedavisi, böbreklerin su ve tuz atma yeteneklerini artırmayı gerektirir. Bu da ya GFR'yi artırmak ya da tübüldeki geriemilimi azaltmak yoluyla olur. Böylece suyun ve tuzun alımı ile böbreklerden atılmaları daha düşük kan basınçlarında dengelenmiş olur. Bu etki, böbreklerin su ve tuz tutmasını sağlayan sinirsel ve hormonal sinyallerin etkilerini engelleyen ilaçlarla (örneğin, β-adrenerjik blokerler, anjiyotensin reseptör antagonistleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri), böbrek damarlarını genişleten ve GFR'yi artıran ilaçlarla (örneğin kalsiyum kanal blokerleri) veya doğrudan böbrek

tübüllerinde su ve tuz geriemilimini inhibe eden diüretik ilaçlarla sağlanır.

Özgül Tübül Bozuklukları

Bölüm 28'de, tübül epitel zarından farklı maddelerin taşınmasından çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğu belirtilmişti. Bölüm 3'de ise her hücresel enzimin ve her taşıyıcı proteinin çekirdekte uygun bir gene cevap olarak oluşturulduğu vurgulanmıştı. Eğer gerekli gen yok veya anormal ise, böbrek tübüllerinde, tübül epitel hücrelerinde çözünmüş madde taşınması için gereken uygun taşıyıcı proteinlerden veya enzimlerden biri bulunmayabilir. Diğer durumlarda, fazla miktarda enzim veya taşıyıcı protein oluştururlar. Böylece, tübül zarından madde gruplarının veya her bir maddenin taşınmasıyla ilgili birçok kalıtsal tübül bozuklukları oluşur. Ayrıca tübül epitel zarında toksinler veya iskeminin oluşturduğu hasar da önemli böbrek tübül bozukluklarına neden olabilir.

Renal Glikozüri—Böbreklerde Glikoz Geriemiliminde Yetersizlik. Renal glikozüride kan glikoz konsantrasyonu normal olabilir fakat glikozun tübül geriemilimi için taşıma mekanizmaları çok kısıtlanmıştır veya yoktur. Sonuçta, normal kan glikoz düzeyine rağmen, her gün idrarla çok miktarda glikoz atılır. Diabetes mellitusta da idrarda glikoz bulunması nedeniyle, diabetes mellitus tanısı konulmadan önce görece iyi huylu bir durum olan renal glikozüri mutlaka dışlanmalıdır.

Aminoasitüri—Böbreklerde Amino Asit Geriemiliminde Yetersizlik. Bazı amino asitler geriemilim için aynı taşınma sistemini paylaşırlarken diğer bazı amino asitler kendilerine ait taşınma sistemlerine sahiptirler. Tüm amino asitlerin yetersiz geriemilimi sonucunda nadiren *yaygın amino asitüri* denilen bir durum oluşur; daha sık olabilen özel taşıyıcı sistemlerin yetersizliği ise, şu sonuçlara yol açabilir: (1) *esansiyel sistinüri,* çok miktarda sistin geriemilemez ve çoğunlukla idrarda kristalize olarak böbrek taşlarını oluşturur; (2) *basit glisinüri,* glisin geriemilemez veya (3) *beta-aminoizobütirik asitüri,* tüm insanların yaklaşık yüzde 5'inde görülür; fakat görünüşte temel klinik bir önemi yoktur.

Renal Hipofosfatemi—Böbreklerde Fosfat Geriemilim Yetersizliği. Renal fosfatemide, vücut sıvılarında fosfat konsantrasyonu çok düştüğü zaman böbrek tübülleri yeterli düzeyde fosfat geriemilimi yapamazlar. Bu durum hemen ciddi bir bozukluğa neden olmaz; zira hücredışı sıvıların fosfat konsantrasyonu büyük çapta hücresel bir bozukluğa yol açmadan değişebilmektedir. Uzun bir süre devam eden düşük fosfat seviyesi, kemiklerin kalsifikasyonunu düşürerek kişilerde raşitizm oluşumuna neden olur. Bölüm 80'de açıklandığı gibi bu tip raşitizmler, normal tipteki raşitizmlerde görülen hızlı yanıtın aksine, D vitamini tedavisine yanıt vermezler.

Renal Tübüler Asidoz—Tübüllerin Hidrojen İyonu Sekresyonunda Yetersizlik. Renal tübüler asidozda böbrek tübülleri yeterli miktarda hidrojen iyonu sekresyonu yapamazlar. Bunun sonucunda, sürekli olarak idrarla fazla miktarda bikarbonat kaybolur. Bu durum Bölüm 31'de tartışıldığı gibi, kanda ve hücredışı sıvıda sürekli bir metabolik asidoz durumuna neden olur. Bu tip böbrek bozukluğu kalıtsal bozukluklar nedeniyle veya böbrek tübüllerinde yaygın hasar sonucu görülebilir.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus—Böbreklerin Antidiüretik Hormona Cevap Verememesi. Bazen böbrek tübülleri antidiüretik hormona cevap vermez ve fazla miktarda seyreltik idrar çıkarılmasına neden olur. Hastaya yüksek miktarda su verildiği müddetçe, bu durum nadiren ciddi bir bozukluk yaratır. Ancak yeterli miktarda su verilmezse hasta hızla dehidrate olur.

Fanconi Sendromu—Böbrek Tübüllerinde Yaygın Geriemilim Bozukluğu. Fanconi sendromu genelde hemen hemen tüm amino asitlerin, glikozun ve fosfatın idrarla atılmasının artışı ile ilişkilidir. Ciddi olaylarda başka belirtiler de gözlenir: (1) metabolik asidozla sonuçlanan sodyum bikarbonat geriemilim yetersizliği, (2) potasyum, bazen de kalsiyum atılmasında artış ve (3) nefrojenik diabetes insipidus.

Fanconi sendromunun birçok nedeni vardır ve bunlar böbrek tübül hücrelerinde çeşitli maddelerin taşınmasının genel bir yetmezliğine bağlıdır. Bu nedenlerden bazıları şunlardır: (1) hücre taşınma mekanizmalarında kalıtsal bozukluklar, (2) böbrek tübül epitel hücrelerine hasar veren toksinler veya ilaçlar ve (3) iskemi sonucunda böbrek tübül hücrelerinin hasarıdır. Tübül hasarının neden olduğu Fanconi sendromunda özellikle proksimal tübüller etkilenirler, zira bu hücreler tahrip edici etkisi olan birçok toksin ve ilacın geriemilimini ve sekresyonunu gerçekleştirir.

Bartter Sendromu—Henle Kıvrımında Sodyum, Klorür ve Potasyum Geriemiliminde Azalma. *Bartter sendromu* 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum birlikte-taşıyıcısının işlevinde bozukluğa veya Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda lümen tarafındaki zarın potasyum kanallarında veya bazolateral zardaki klorür kanallarında bozukluklara bağlı oluşan ender bir otozomal resesif bozukluktur. Bu bozukluklar böbreklerden su, sodyum, klorür ve potasyum atılmasında artışla sonuçlanır. Tuz ve su kayıpları hafif derecede hacim azalmasına yol açar ve bu da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Artan aldosteron ve Henle kıvrımındaki yetersiz geriemilim nedeniyle artan distal tübüldeki akım, toplayıcı tübüllerde potasyum ve hidrojen sekresyonunu uyarır ve bu da hipopotasemiye ve metabolik alkaloza yol açar.

Gitelman Sendromu—Distal Tübüllerde Sodyum Klorür Geriemiliminde Azalma. *Gitelman sendromu* distal tübüllerde tiyazid'e duyarlı sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısının otozomal resesif bir bozukluğudur. Gitelman sendromlu hastalar, Bartter sendromlu hastalardaki bazı belirtilere (tuz ve su kaybı, su hacminde hafif derecede azalma ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu) sahiptirler ancak bu bozukluklar genellikle Gitelman sendromunda daha hafiftir.

Bartter veya Gitelman sendromlarındaki tübül bozuklukları düzeltilemediği için tedavi genellikle sodyum klorür ve potasyum kayıplarını karşılamak üzerinde odaklanır. Bazı çalışmalar nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile prostaglandin sentezinin engellenmesi ve spironolakton gibi aldosteron antagonistlerinin verilmesinin hipopotasemiyi düzeltmede yararlı olabileceğini öne sürmektedir.

Liddle Sendromu—Sodyum Geriemiliminde Artma. *Liddle sendromu* distal ve toplayıcı tübüllerde epiteldeki amilorid'e duyarlı sodyum kanallarında (ENaC) çeşitli mutasyonlar sonucu oluşan nadir görülen otozomal dominant bir bozukluktur. Bu mutasyonlar ENaC'de aşırı aktiviteye neden olarak aldosteronun fazla salgılanmasında (primer aldosteronizm) olduğu gibi sodyum ve su geriemiliminde artışa, hipertansiyona ve metabolik alkaloza yol açar.

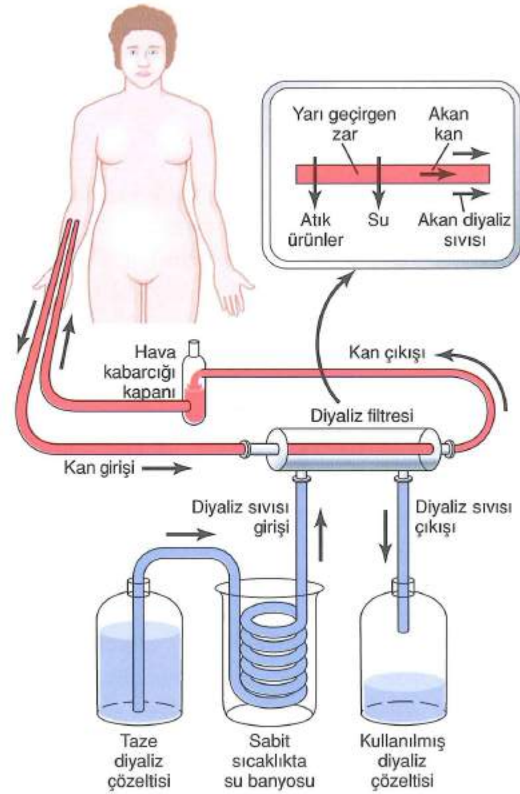
Ancak Liddle sendromlu hastalarda aldosteron düzeyleri azalmıştır. Bunun nedeni sodyum tutulması ile birlikte renin salgılanmasında ve anjiyotensin II düzeylerinde kompansatuvar azalmadır ki bunlar da adrenal bezden aldosteron salgılanmasını azaltır. Neyse ki, Liddle sendromlu hastalar aşırı ENaC aktivitesini engelleyen diüretik amilorid ile tedavi edilebilirler.

Böbrek Yetmezliğinin Transplantasyon veya Yapay Böbrek ile Diyaliz Yoluyla Tedavisi

Akut veya kronik şekilde böbrek işlevlerinin ciddi kaybı yaşamı tehdit eder ve toksik atık maddelerin vücuttan atılmasını ve vücut sıvı hacminin ve bileşiminin korunmasını gerektirir. Bu işlem böbrek transplantasyonu veya yapay böbrek ile diyaliz yoluyla sağlanır. Birleşik Devletler'de halen 600.000'den fazla hasta bir çeşit SDBH tedavisi almaktadır.

SDBH'li bir hastaya tek bir verici böbreğin başarılı bir şekilde nakledilmesi, böbrek işlevini vücut sıvıları ve elektrolitlerinin normal homeostazını sürdürmeye yetecek düzeye getirir. Birleşik Devletler'de her yıl yaklaşık olarak 18.000 böbrek nakli yapılmaktadır. Böbrek nakli yapılan hastalar diyaliz hastalarından daha uzun yaşarlar ve daha az sağlık problemi ile karşılaşırlar. Hemen hemen tüm hastalar için akut doku reddi olayını ve nakledilen böbreğin kaybını önlemek için immünosupresif tedavi gereklidir. Bu ilaçların yan etkileri, immün sistemin baskılanması, enfeksiyonlara ve bazı kanser türlerine karşı risk artışıdır. Ancak bu riskleri büyük ölçüde azaltmak üzere immünosupresif tedavinin miktarı genellikle zaman içinde düşürülebilir.

Birleşik Devletler'de geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği olan veya böbreğin tümüyle çıkarıldığı yaklaşık 400.000 kişi yapay böbrek cihazlarıyla kronik olarak diyalizle yaşamaktadır. Diyaliz aynı zamanda bazı ABH tiplerinde, böbrekler işlevlerine geri dönünceye kadar kullanılır. Eğer böbrek işlev kaybı geri dönüşümsüz ise, yaşamı sürdürmek için diyalize sürekli devam etmek gerekir. Diyaliz, normal vücut sıvı bileşimini tam olarak koruyamadığı ve böbreklerin çok yönlü işlevlerinin yerini tutamadığı için, yapay böbreğe bağlı yaşayan hastaların sağlığı genelde bozuktur.



Şekil 32-8. Yapay böbrekle diyalizin prensipleri.

Diyalizin Temel Prensipleri

Yapay böbreğin temel prensibi ince bir zarla birbirlerine bağlı olan çok küçük kan kanallarından kanın sürekli geçirilmesidir. Zarın diğer tarafında, kandaki istenmeyen maddelerin difüzyonla geçtiği bir *diyaliz sıvısı* bulunur.

Şekil 32-8'de, iki ince selofan zar arasından kanın ve zarın dışında da diyaliz sıvısının aktığı bir tip yapay böbrek şeması görülmektedir. Selofan, plazmadaki proteinler hariç diğer maddelerin her iki yönde, plazmadan diyaliz sıvısına veya diyaliz sıvısından plazmaya geçişine imkan verecek düzeyde porlu yapıdadır. Eğer bir maddenin plazmadaki konsantrasyonu diyaliz sıvısındakinden fazla ise, bu maddenin plazmadan diyaliz sıvısına net geçişi olur.

Diyaliz zarında çözünmüş maddelerin geçiş hızı şu faktörlere bağlıdır: (1) çözünmüş maddenin iki çözelti arasındaki konsantrasyon farkı, (2) zarın çözünmüş maddeye karşı geçirgenliği, (3) zarın yüzey alanı ve (4) zarda kan ve sıvının temasta kaldığı sürenin uzunluğu.

Böylece, konsantrasyon farkı en fazla olduğu zaman (diyaliz başladığında) çözünmüş maddelerin geçiş hızı maksimum düzeydedir ve konsantrasyon farkı azaldıkça yavaşlar. "Hemodiyaliz"de olduğu gibi, kan ve diyaliz sıvısının yapay böbrekten aktığı bir akış sisteminde, konsantrasyon farkının kaybolması azaltılabilir ve çözünmüş maddenin zardan

Tablo 32-7 Diyaliz Sıvısı ile Normal ve Üremik Plazmaların Karşılaştırılması

Bileşenleri	Normal Plazma	Diyaliz Sıvısı	Üremik Plazma
Elektrolitler (mEq/L)			
Na^+	142	133	142
K^+	5	1.0	7
Ca^{++}	3	3.0	2
Mg^{++}	1.5	1.5	1.5
Cl^-	107	105	107
HCO_3^-	24	35.7	14
Laktat$^-$	1.2	1.2	1.2
$HPO_4^=$	3	0	9
Ürat$^-$	0.3	0	2
Sülfat$^=$	0.5	0	3
Elektrolit olmayanlar			
Glikoz	100	125	100
Üre	26	0	200
Kreatinin	1	0	6

difüzyonu, kan veya diyaliz sıvısından birinin veya her ikisinin akış hızlarının artırılması ile en uygun düzeyde tutulabilir.

Kan normal çalışan yapay bir böbrekte vene doğru sürekli veya aralıklı olarak akar. Yapay böbrekteki toplam kan miktarı her zaman için genelde 500 mililitreden azdır, akış hızı dakikada birkaç yüz mililitre olabilir ve toplam difüzyon yüzey alanı da 0,6-2,5 metre kare kadardır. Yapay böbrekte kanın pıhtılaşmasını önlemek için, yapay böbreğe girerken kana az miktarda heparin infüze edilir. Çözünmüş maddelerin difüzyonuna ilave olarak, diyaliz cihazındaki zardan suyun ve çözünmüş maddelerin geçişini artırmak üzere hidrostatik basınç uygulayarak su ve çözünmüş maddelerin kütlesel geçişi de sağlanabilir; bu filtrasyon şekline *kütle akımı* veya *hemofiltrasyon* denilir.

Diyaliz Sıvısı

Tablo 32-7'de tipik bir diyaliz sıvısı ile normal ve üremik plazma arasındaki içerik farklılıkları görülmektedir. Diyaliz sıvısındaki iyon ve diğer maddelerin konsantrasyonlarının normal plazma veya üremik plazma ile aynı olmadığına dikkat ediniz. Bunun yerine, diyaliz sırasında zardan su ve çözünmüş maddelerin uygun geçişi için gerekli olan düzeylere ayarlanmıştır.

Fosfat, üre, ürat, sülfat ve kreatininin diyaliz sıvısında bulunmadığına ancak üremik kanda yüksek konsantrasyonlarda olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenle, üremik bir hastaya diyaliz yapıldığında bu maddeler büyük miktarlarda diyaliz sıvısına geçerler.

Yapay böbreğin etkinliği bir dakikada farklı maddelerden temizlenen plazma hacmi ile ifade edilebilir. Bu da, Bölüm 28'de açıklandığı gibi, böbreklerin istenmeyen maddeleri vücuttan atmadaki işlevsel etkinliğinin açıklanmasında geçerli olan tanımdır. Yapay böbreklerin çoğu plazmadan üreyi 100-225 ml/dak gibi bir oranda temizleyebilir. Bu da ürenin atılması için yapay böbreğin iki normal böbreğin birlikte işlevlerinin iki katı kadar hızda işlev yaptığını göstermektedir; çünkü normal üre klirensi sadece 70 ml/dak'dır. Ayrıca yapay böbrek, bir günde sadece 4-6 saat süreyle ve haftada üç kez kullanılır. Bu nedenle, normal böbreğin yerine yapay böbrek çalıştığı zaman, toplam plazma klirensi yine de sınırlı olmaktadır. Bunun yanı sıra, yapay böbreğin, alyuvar yapımı için gerekli olan eritropoietin salgılanması gibi normal böbreğin diğer işlevlerini yapamayacağı da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

Blantz RC, Singh P: Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. Adv Chronic Kidney Dis 21: 297, 2014.

Bonventre JV, Yang L: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest 121:4210, 2011.

Couser WG: Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. J Am Soc Nephrol 23:381, 2012.

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 365:2398, 2011.

Denton JS, Pao AC, Maduke M: Novel diuretic targets. Am J Physiol Renal Physiol 305:F931, 2013.

Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 17:1503, 2006.

Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 361:2153, 2009.

Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 359:1477, 2008.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 27:4273, 2012.

Jain G, Ong S, Warnock DG: Genetic disorders of potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:300, 2013.

Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:265, 2003.

Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, et al: Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. J Am Soc Nephrol 24:529, 2013.

Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 19:1855, 2008.

Rossier BC: Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. Curr Opin Pharmacol 15C:33, 2014.

Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR: Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. Curr Hy-

pertens Rep 15:514, 2013. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Mechanisms and treatment of CKD. J Am Soc Nephrol 23:1917, 2012.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Hypertension 42:1050, 2003.

Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis a new look at an old entity. N Engl J Med 366:1119, 2012.

Tolwani A: Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. N Engl J Med 367:2505, 2012.

USRDS Coordinating Center. United States Renal Data System. http://www.usrds.org/.

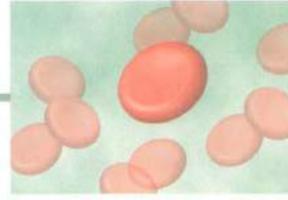
Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 13:798, 2002.



VI

ÜNİTE

Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması



BÖLÜM 33

ÜNİTE VI

Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi

Bu bölümde *kan hücrelerini, lenfatik sistem ve makrofaj sistemi hücrelerini* tartışmaya başlayacağız. İlk olarak dokulara oksijen iletmek için gerekli olan, en bol bulunan kan hücresi alyuvarların işlevlerini tanıtalım.

ALYUVARLAR (ERİTROSİTLER)

Eritrosit olarak da bilinen alyuvarların esas işlevi, akciğerlerden dokulara oksijeni ileten *hemoglobini* taşımaktır. Bazı hayvanlarda, hemoglobin eritrosit içinde değildir, plazmada serbest protein halinde dolaşır. İnsan plazmasında serbest olarak bulunduğunda, kanın kapillerlerden her geçişinde hemoglobinin yaklaşık %3'ü kapiller zarından doku aralıklarına veya böbrekte glomerül zarından glomerül filtratına sızar. Bu nedenle, işlevlerini yerine getirebilmesi için hemoglobin insanda eritrosit içinde kalmalıdır.

Alyuvarların, hemoglobin taşımanın yanı sıra başka işlevleri de vardır. Örneğin büyük miktarda *karbonik anhidraz* enzimi içerir. Karbonik anhidraz enzimi, karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere karbon dioksit (CO_2) ve su arasındaki tersinir tepkimeyi katalize eder, tepkimenin hızını binlerce kez artırır. Bu tepkimenin hızlı oluşu, kandaki suyun büyük miktarda CO_2'i dokulardan akciğerlere bikarbonat iyonu (HCO_3^-) halinde taşımasını sağlar. Akciğerlerde bikarbonat iyonu CO_2'e dönüşür ve vücudun atık ürünü olarak atmosfere verilir. Hücre içindeki hemoglobin, çoğu protein gibi, mükemmel bir *asit-baz tamponudur*, bu yüzden alyuvarlar kanın tamponlama gücünün önemli bir kısmından sorumludur.

Alyuvarların Şekli ve Büyüklüğü. **Şekil 33-3**'de görüldüğü gibi normal alyuvarlar bikonkav disk şeklindedir. Ortalama çapları yaklaşık 7,8 mikrometredir. Kalınlıkları, en kalın noktada 2,5 mikrometre, merkezde 1 mikrometre veya daha azdır. Alyuvarın ortalama hacmi 90-95 mikrometreküptür.

Alyuvarların şekli, hücreler kapillerlerden geçerken belirgin olarak değişebilir. Gerçekte, alyuvarlar hemen hemen her şekle girebilen bir "kese" gibidir. Normal bir alyuvarda hücre zarı hücre içeriğine göre çok geniş olduğu için şekil değişikliği zarı fazla germez, sonuç olarak alyuvar hücresi, diğer birçok hücrenin aksine yırtılmaz.

Kanda Alyuvar Konsantrasyonu. Sağlıklı bir erkekte ortalama alyuvar sayısı milimetreküpte 5.200.000 (±300.000), kadında 4.700.000 (±300.000) kadardır. Daha sonra tartışılacağı gibi, yükseklerde yaşayan kişilerde alyuvar sayıları daha yüksektir.

Hücre İçindeki Hemoglobin Miktarı. Alyuvarlar hücre sıvılarında hemoglobini 100 mililitre hücrede 34 gram düzeyine kadar yoğunlaştırabilirler. Yoğunluk bu değeri aşmaz, çünkü bu değer hücre hemoglobin üretiminin metabolik sınırıdır. Normal kişide hemoglobin yüzdesi her hücrede hemen daima maksimum değere yakındır. Ancak, hemoglobin yapımında yetersizlik olduğunda hücrelerdeki hemoglobin yüzdesi belirgin olarak bu değerin altına düşebilir, hücreyi dolduran hemoglobin azaldığından alyuvar hacmi de azalabilir.

Hematokrit değeri (kan hücrelerinin yüzdesi, normalde yüzde 40-45 kadardır) ve her bir hücredeki hemoglobin miktarı normal olduğunda, 100 mililitre kandaki ortalama hemoglobin erkeklerde 15 gram, kadınlarda 14 gram kadardır.

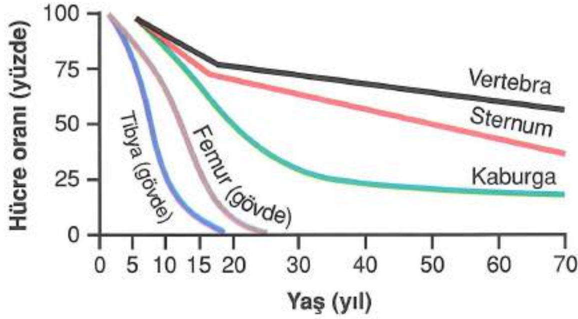
Oksijenin kanda taşınması ile ilgili olarak Bölüm 41'de tartışıldığı gibi, hemoglobin %100 doygun durumda iken 1 g hemoglobin yaklaşık 1,34 ml oksijen ile bağlanabilir. Böylece, normal bir erkekte 100 mililitre kanda en fazla 20 mililitre, normal bir kadında ise 19 mililitre oksijen hemoglobine bağlı olarak taşınabilir.

ALYUVARLARIN ÜRETİMİ

Alyuvar Üreten Vücut Bölgeleri. Embriyonik yaşamın ilk haftalarında ilkel, çekirdekli alyuvarlar *vitellüs kesesinde* üretilir. Gebeliğin orta trimesteri sırasında alyuvarların üretildiği esas organ *karaciğerdir*, ancak *dalak ve lenf düğümlerinde* de önemli miktarda eritrosit üretilir.

Gebeliğin son ayında ve doğumdan sonra ise alyuvarlar tümüyle *kemik iliğinde* üretilir.

Şekil 33-1'de gösterildiği gibi, 5 yaşına kadar tüm kemiklerin ilikleri alyuvarları üretir. Yaklaşık 20 yaşından sonra, humerus ve tibyanın proksimal bölümleri dışında uzun kemiklerin ilikleri yağlanır ve alyuvar yapımı durur. Bu yaştan sonra eritrosit yapımı vertebralar, sternum, kaburga kemikleri ve ilyak kemik gibi membranöz kemiklerin iliklerinde devam eder. Yaş arttıkça bu kemiklerde bile ilik daha az üretken olur.

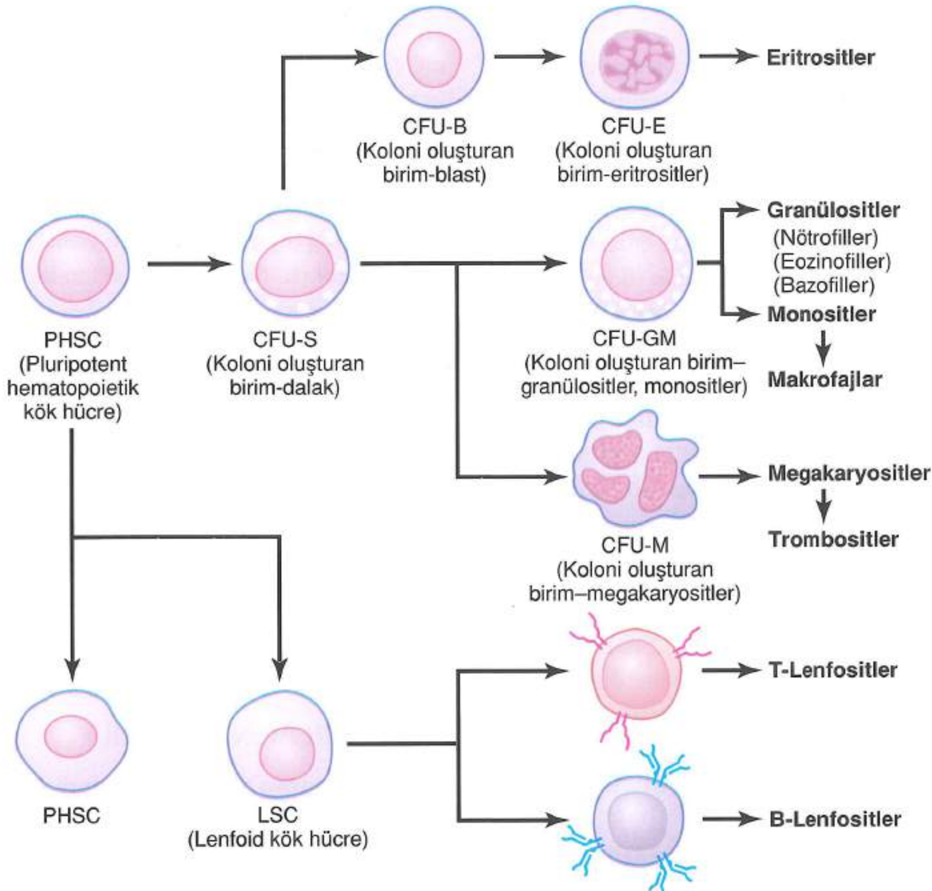


Şekil 33-1. Farklı yaşlarda, çeşitli kemiklerin iliklerinde göreceli alyuvar üretim hızları.

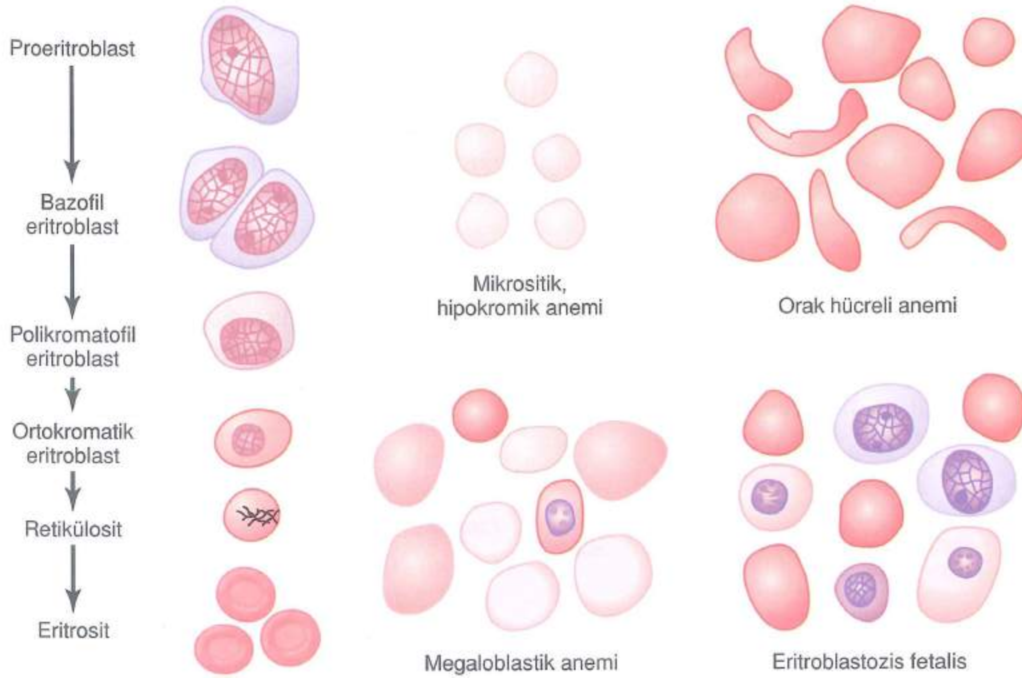
Kan Hücrelerinin Oluşması

Pluripotent Hematopoietik Kök Hücreler, Büyüme Uyarıcıları ve Farklılaşma Uyarıcıları. Dolaşımdaki bütün kan hücreleri yaşamlarına kemik iliğinde *pluripotent hematopoietik kök hücre* adlı tek tip hücreden kaynaklanarak başlarlar. **Şekil 33-2**, pluripotent hücrelerin dolaşımdaki farklı kan hücrelerini oluşturmak üzere birbiri ardına bölünmelerini göstermektedir. Bu hücreler çoğalırken, küçük bir kısmı özgül pluripotent hücrelerin aynısı olarak kemik iliğinde kalır ve kaynak oluşturur, ancak sayıları yaşla azalır. Çoğalan hücrelerin büyük bölümü ise, **Şekil 33-2**'nin sağ tarafında görülen diğer hücre tiplerini oluşturmak üzere farklılaşır. Ara-evre hücreler pluripotent kök hücreye daha fazla benzemekle birlikte, özel bir hücre serisine yönlenmeye başlamışlardır ve *yönlendirilmiş kök hücreler* olarak adlandırılırlar.

Farklı yönlendirilmiş kök hücreler kültür ortamlarında özgül tipte kan hücrelerine ait koloniler oluştururlar. Eritrositleri üreten yönlendirilmiş kök hücreye, *koloni oluşturan birim-eritrosit* denir, bu kök hücre tipini tanımlamak için *CFU-E* kısaltması kullanılır. Benzer şekilde granülositleri ve monositleri oluşturan koloni yapıcı birimler *CFU-GM* olarak tanımlanır.



Şekil 33-2. Kemik iliğinde başlangıçtaki çok yönlü hematopoietik kök hücreden çeşitli farklı kan hücrelerinin oluşumu.



Şekil 33-3. Normal alyuvarların oluşumu ve farklı anemi tiplerinde alyuvarların özellikleri.

Farklı kök hücrelerin büyüme ve çoğalmaları, *büyüme uyarıcıları* olarak adlandırılan çok sayıda protein tarafından kontrol edilir. Her biri farklı özelliklere sahip en az dört temel büyüme uyarıcısı tanımlanmıştır. Bunlardan biri, *interlökin-3*, farklı tipteki tüm yönlendirilmiş kök hücrelerin büyüme ve üremesini kolaylaştırırken, diğerleri yalnızca özgül hücre tiplerinin büyümesini uyarır.

Büyüme uyarıcıları, hücrelerin farklılaşmasını değil, büyümeyi kolaylaştırır. Farklılaşma, *farklılaşma uyarıcıları* olarak adlandırılan diğer bir grup proteinin işlevidir. Bunların her biri yönlendirilmiş kök hücrelerin bir tipinin, bir veya daha fazla basamakta erişkin kan hücrelerine doğru farklılaşmasına neden olur.

Büyüme ve farklılaşma uyarıcılarının oluşumu kemik iliği dışındaki faktörler tarafından kontrol edilir. Örneğin, bu bölümde daha sonra tartışacağımız gibi, kanın düşük oksijene uzun süre maruz kalması sonucunda büyüme ve farklılaşmanın uyarılması ile alyuvar sayısında büyük artış olur. Bazı akyuvarlarda ise enfeksiyon hastalıkları büyümeye, farklılaşmaya neden olur ve sonuçta enfeksiyonla savaşmada gerekli özel tip akyuvarların oluşumuna yol açar.

Alyuvarların Farklılaşma Evreleri

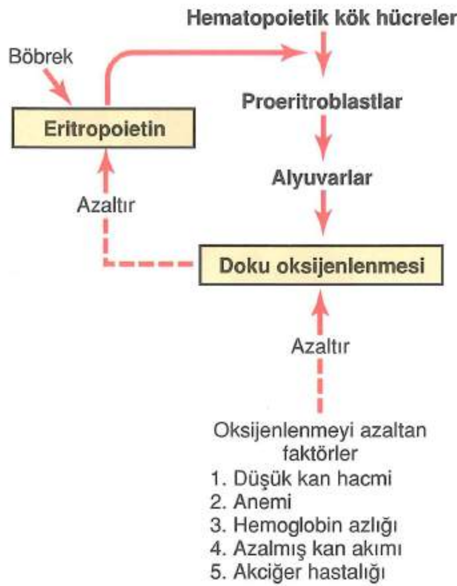
Alyuvar serisine ait tanımlanabilen ilk hücre, **Şekil 33-3**'ün başlangıç noktasında görülen *proeritroblasttır*. Uygun uyarılarla CFU-E kök hücrelerinden büyük miktarda proeritroblast oluşur.

Proeritroblast oluştuğunda defalarca bölünür, çok sayıda olgun alyuvar meydana getirir. İlk kuşak hücrelere bazik boyalarla boyandıkları için *bazofil eritroblastlar* denir, bu evredeki hücrelerde çok az miktarda hemoglobin vardır. **Şekil 33-3**'de görüldüğü gibi, sonraki kuşaklarda hücreler yaklaşık yüzde 34'lük bir yoğunluğa kadar hemoglobinle dolmaya başlar, çekirdek küçülür ve son kalıntısı sindirilir ya da hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum da reabsorbe edilir. Bu evredeki hücreye *retikülosit* denir, çünkü Golgi aygıtı, mitokondri ve diğer sitoplazmik organel kalıntılarından oluşan az miktarda bazofilik materyal içerir. Retikülosit evresinde hücreler kemik iliğinden *diyapedez* yoluyla (kapiller zarın porlarından sıkışarak) kan kapillerlerine geçerler.

Retikülositte geriye kalan bazofilik materyal normalde 1-2 günde kaybolur; hücre artık *olgun eritrosittir.* Retikülositlerin ömrü kısa olduğu için konsantrasyonları normalde kanın tüm alyuvarlarının yüzde birinden hafifçe daha azdır.

Eritropoietin Alyuvar Üretimini Düzenler

Dolaşım sistemindeki toplam alyuvar kütlesi dar sınırlar içinde düzenlenir. Öyle ki (1) akciğerden dokulara yeterli oksijen taşınmasını sağlayacak uygun miktarda alyuvar daima bulunur, buna karşılık (2) hücreler kan akımına



Şekil 33-4. Doku oksijenlenmesi azaldığında eritropoietin mekanizmasının alyuvar üretimini artırma işlevi.

engel olacak kadar fazla miktara da ulaşmaz. Bu kontrol mekanizması **Şekil 33-4**'de gösterilmiş ve aşağıda açıklanmıştır.

Doku Oksijenlenmesi Alyuvar Üretiminin Temel Düzenleyicisidir. Dokulara taşınan oksijen miktarının azaldığı durumlar alyuvar üretim hızını artırır. Böylece kişi kanama veya başka bir nedenle aşırı *anemik* hale geldiğinde, kemik iliği büyük miktarda alyuvar üretmeye başlar. Yine, kemik iliğinin büyük bir kısmının herhangi bir nedenle, özellikle X-ışını tedavisi sonucu harabiyeti, kalan kemik iliğinin vücudun alyuvar gereksinimini karşılamak üzere hiperplazisine neden olur.

Havadaki oksijen miktarının büyük oranda azaldığı *yüksek irtifalarda*, dokulara yetersiz oksijen taşınır ve alyuvar yapımı belirgin olarak artar. Bu durumda, alyuvar üretimini kontrol eden kandaki alyuvar yoğunluğu değil, doku oksijen gereksinimine kıyasla dokuya taşınan oksijen miktarıdır.

Doku kan akımında azalmaya yol açan çeşitli dolaşım bozukluklarında, özellikle akciğerlerden kanın geçişi sırasında oksijen alınmasında yetersizliğe neden olan hastalıklarda alyuvar üretim hızı artabilir. Bu durum uzun süreli *kalp yetmezliğinde* ve çeşitli *akciğer hastalıklarında* görülür. Bu hastalıkların yol açtığı doku hipoksisi, alyuvar üretim hızını artırır, hematokritte artışa ve genelikle toplam kan hacminde de artışa neden olur.

Eritropoietin Alyuvar Üretimini Uyarır ve Eritropoietin Yapımı Hipoksiye Yanıt Olarak Artar. Oksijenin azaldığı durumlarda alyuvar üretimini uyaran esas faktör dolaşımdaki *eritropoietin* hormonudur. Eritropoietin yaklaşık 34.000 molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Eritropoietin yokluğunda, alyuvar üretiminin uyarılmasında hipoksi ya çok az etkindir veya etkisizdir. Eritropoietin sistemi işlev görüyorsa, hipoksi eritropoietin yapımında belirgin artışa neden olur ve eritropoietin de hipoksi düzelinceye kadar alyuvar yapımını artırır.

Eritropoietin Başlıca Böbreklerde Yapılır. Normalde eritropoietinin yüzde 90'ı böbreklerde, geri kalanı başlıca karaciğerde yapılır. Eritropoietinin böbreklerdeki yapım yeri kesin olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar eritropoietinin başlıca, korteks ve dış medullada tübülleri çevreleyen fibroblast benzeri interstisyel hücrelerden salgılandığını öne sürmektedir. Böbrek oksijen tüketiminin büyük kısmı bu bölgelerdedir. Olasılıkla, böbrek epitel hücreleri dahil olmak üzere diğer hücreler de hipoksiye yanıt olarak eritropoietin salgılamaktadır.

Böbrek dokusunun hipoksisi dokuda *hipoksi ile uyarılabilir faktör-I* (HIF-I) seviyesini artırır. HIF-I, eritropoietin genini de içeren çok sayıda *hipoksi ile uyarılabilir gen* için transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. HIF-I, eritropoietin geninde bulunan bir *hipoksi yanıt elemanına* bağlanarak mRNA transkripsiyonunu uyarır ve sonuç olarak eritropoietin sentezi artar.

Hipoksi böbreklerde değil de, vücudun diğer bölgelerinde olduğu zaman da, böbreklerde eritropoietin salgılanmasını uyarır. Bu durum, eritropoietin üretimi için böbreklere ek sinyaller gönderen bazı böbrek dışı algılayıcıların varlığını düşündürmektedir. Özellikle norepinefrin ve epinefrin ve prostaglandinlerin bir kısmı eritropoietin üretimini uyarır.

Her iki böbreği çıkarılan insanlarda veya böbrek hasarında kişide derin bir anemi gelişir, çünkü normal eritropoietinin yüzde 10'u diğer dokularda (esas olarak karaciğerde) yapılır, bu da vücudun ihtiyacı olan alyuvar yapımının yanlızca üçte biri veya yarısına yetecek kadardır.

Eritropoietin Hematopoietik Kök Hücrelerden Proeritroblast Üretimini Uyarır. İnsan ya da hayvan düşük oksijenli bir atmosfere konulduğunda, eritropoietin dakikalar, saatler içinde oluşmaya başlar ve 24 saat içinde en yüksek üretim düzeyine ulaşılır. Ancak yaklaşık 5 gün sonraya kadar dolaşımda hemen hiç yeni alyuvar görülmez. Bu bulgu ve diğer araştırmalar, eritropoietinin önemli etkisinin kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerden proeritroblast üretimini uyarmak olduğunu göstermektedir. Ayrıca eritropoietin, proeritroblastların farklı eritroblastik evreleri normalden daha hızlı geçmesine neden olarak yeni alyuvarların üretimini hızlandırır.

Hücrelerin hızlı üretimi, kişi düşük oksijen ortamında kaldığı sürece veya düşük oksijene rağmen dokulara yeterli oksijeni taşıyabilecek miktarda alyuvar oluşana kadar sürer. Bu durumda, eritropoietin üretim hızı gerekli sayıda alyuvar yapımını koruyacak fakat fazlasına yol açmayacak bir düzeye iner.

Eritropoietin yokluğunda, kemik iliğinde az sayıda alyuvar üretilir. Diğer bir aşırı durum ise, çok fazla eritropoietin yapıldığında olur; yeterli miktarda demir ve diğer gerekli besin maddeleri de varsa, alyuvarların yapım hızı normalden belki de on kat veya daha fazlasına kadar artabilir. Bu nedenle, alyuvar üretiminin kontrolünde eritropoietin mekanizması çok güçlüdür.

Alyuvarların Olgunlaşması için B_{12} Vitamini (Siyanokobalamin) ve Folik Asit Gereklidir

Alyuvarları sürekli yenileme gereksinimi nedeniyle kemik iliğindeki eritropoietik hücreler vücudun en hızlı büyüyen ve üreyen hücrelerindendir. Bu yüzden de tahmin edilebileceği gibi, olgunlaşmaları ve üretim hızları kişinin beslenme durumundan büyük ölçüde etkilenir.

Alyuvarların son olgunlaşmalarında iki vitamin, *B_{12} vitamini* ve *folik asit* özellikle önemlidir. Her ikisi de DNA sentezi için şarttır, çünkü DNA'nın temel yapı taşlarından olan timidin trifosfat oluşumunda her biri farklı yollarda gereklidir. Bu nedenle, vitamin B_{12} veya folik asit yokluğu anormal ya da azalmış DNA'ya ve sonuç olarak yetersiz çekirdek olgunlaşması ve hücre bölünmesine yol açar. Ayrıca, kemik iliğindeki eritroblastik hücreler, üreme hızlarının yavaşlamasına ilaveten *makrosit* olarak adlandırılan normalden büyük alyuvarlar üretirler. Makrositler sıklıkla, alışılmış bikonkav disk yerine düzensiz, büyük, oval şekillidir ve hücre zarları dayanıksızdır. Bu iyi gelişmemiş hücreler dolaşıma katıldıktan sonra oksijeni normal olarak taşıyabilirler, fakat dayanıksızlıkları nedeniyle yaşam süreleri normalin yarısı veya üçte biri kadar kısadır. Bu nedenle, B_{12} vitamini veya folik asit eksikliği eritropoiezde *olgunlaşma eksikliğine* neden olur.

B_{12} vitamininin Sindirim Kanalından Yetersiz Emilimine Bağlı Olgunlaşma Eksikliği-Pernisiyöz Anemi. Alyuvar olgunlaşma eksikliğinin yaygın bir nedeni sindirim kanalından B_{12} vitamini emilimindeki yetersizliktir. Bu durum sıklıkla *pernisiyöz anemi* hastalığında görülür. Pernisiyöz anemide temel bozukluk, *atrofik mide mukozasının* normal mide salgılarını yetersiz üretmesidir. Mide bezlerinin paryetal hücrelerinden *intrensek faktör* adı verilen bir glikoprotein salgılanır. İntrensek faktör, gıdalardaki B_{12} vitamini ile bağlanır ve vitamini bağırsaktan emilim için uygun hale getirir. Burada;

1. İntrensek faktör B_{12} vitamini ile sıkıca bağlanır. Bağlı durumda B_{12} vitamini gastrointestinal salgılarla sindirilmekten korunur.
2. Bağlı durumda iken, intrensek faktör, ileum mukoza hücrelerinin fırçamsı kenar zarlarındaki özgül reseptör bölgelerine bağlanır.
3. Bir kaç saat içerisinde, intrensek faktör ve vitamin birlikte, pinositoz yolu ile zardan kana taşınır.

Böylece intrensek faktör eksikliğinde vitamin emilimindeki kusur nedeni ile B_{12} vitamini yetersizdir.

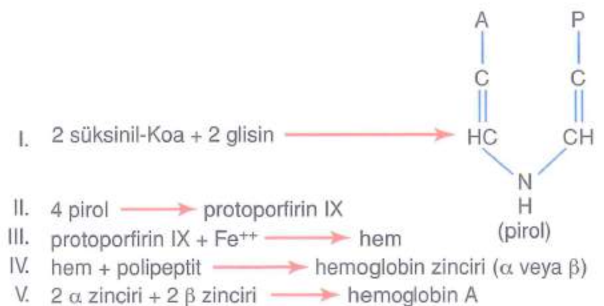
B_{12} vitamini sindirim kanalından emildiğinde, önce büyük miktarlarda karaciğerde depolanır, sonra kemik iliğinin gereksinimi oldukça yavaş yavaş salıverilir. Normal alyuvar olgunlaşması için gerekli günlük minumum B_{12} vitamin miktarı 1-3 mikrogramdır. Karaciğer ve diğer vücut dokularındaki normal depo, bu miktarın yaklaşık 1.000 katı kadardır. Dolayısıyla, olgunlaşma eksikliği anemisinin gelişebilmesi için B_{12} vitamini emilim bozukluğunun 3-4 yıl sürmesi gerekir.

Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit) Eksikliğine Bağlı Olgunlaşma Eksikliği. Folik asit yeşil sebzelerde, bazı meyvelerde ve etlerde (özellikle karaciğerde) bulunur. Ancak pişirme sırasında kolayca haraplanır. Ayrıca, *şupru* (sık görülen bir ince bağırsak hastalığı) gibi sindirim kanalı emilim bozukluğu olan kişilerde de hem folik asit hem de B_{12} vitamini emilimi ciddi şekilde zorlaşmıştır. Dolayısıyla, pek çok olgunlaşma eksikliğinin nedeni folik asit ve B_{12} vitamini emilim yetersizliğidir.

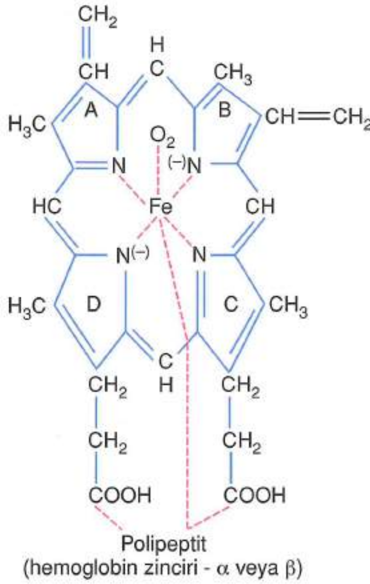
HEMOGLOBİN YAPIMI

Hemoglobin sentezi proeritroblastlarda başlar ve alyuvarların retikülosit evresinde bile devam eder. Böylece retikülositler kemik iliğinden kana geçtiklerinde olgun eritrosit haline gelene kadar az miktarda hemoglobin yapımını sürdürürler.

Şekil 33-5, hemoglobin yapımının temel kimyasal aşamalarını göstermektedir. İlk önce, (Bölüm 68'de açıklandığı gibi) Krebs metabolik döngüsünde oluşan süksinil-KoA, glisin ile bağlanarak pirol molekülünü oluşturur. Ardından dört pirol birleşerek protoporfirin IX'u yapar. Protoporfirin IX, demir ile birleşir, *hem* molekülü meydana gelir. Son olarak hem molekülü, ribozomlarda



Şekil 33-5. Hemoglobin oluşumu.



Şekil 33-6. Hem molekülünün temel yapısı. Hemoglobin molekülünü oluşturmak üzere biraraya gelen dört hem zincirinden bir tanesi görülüyor.

sentezlenen *globin* adlı uzun polipeptit zinciri ile bağlanır, hemoglobin alt birimi olan *hemoglobin zincirini* oluşturur (**Şekil 33-6**). Bir hemoglobin zincirinin molekül ağırlığı yaklaşık 16.000'dir. Dört hemoglobin zinciri gevşekçe bağlanarak bütün bir hemoglobin molekülünü oluşturur.

Farklı hemoglobin zinciri altbirimleri arasında polipeptit kısmın amino asit içeriğine bağlı olarak bazı küçük değişiklikler bulunur. Farklı zincir tipleri, *alfa*, *beta*, *gama* ve *delta* zincirleri olarak tanımlanmıştır. Erişkin insanda en sık rastlanan hemoglobin çeşidi *hemoglobin A*; *iki alfa zinciri* ve *iki beta zincirinin* birleşmesinden oluşur. Hemoglobin A'nın molekül ağırlığı 64.458'dir.

Her hemoglobin zincirinde bir demir atomu içeren bir hem prostetik grubu ve her hemoglobin molekülünde dört hemoglobin zinciri olduğu için, bir hemoglobin molekülünde dört demir atomu vardır. Bunların her biri bir molekül oksijen ile zayıf şekilde bağlanabilir. Böylece bir hemoglobin molekülü dört molekül oksijen (sekiz oksijen atomu) taşıyabilir.

Hemoglobin molekülündeki hemoglobin zincir tipleri, hemoglobinin oksijen bağlama eğilimini belirler. Zincir anormallikleri hemoglobin molekülünün fiziksel özelliklerini değiştirebilir. Örneğin *orak hücreli anemide*, iki beta zincirinde de belirli bir bölgedeki *glutamik asitin* yerine *valin* amino asidi geçmiştir. Bu tip hemoglobin düşük oksijene maruz kaldığında, alyuvarın içinde uzunluğu bazen 15 mikrometreyi bulan kristaller oluşturur. Hücrelerin küçük kapillerlerden geçişi hemen hemen olanaksız hale gelir, kristallerin sivri uçları hücre zarlarını yırtarak orak hücreli anemiye yol açar.

Hemoglobin Oksijenle Tersinir Olarak Bağlanır. Hemoglobin molekülünün en önemli özelliği oksijenle gevşek ve tersinir olarak bağlanabilmesidir. Bu özellik solunumla ilişkili olarak Bölüm 41'de detaylı şekilde tartışılmıştır; çünkü vücutta hemoglobinin başlıca işlevi akciğerlerde oksijenle bağlanması ve oksijen gaz basıncının akciğerlerden çok daha düşük olduğu doku kapillerlerinde bu oksijeni kolayca bırakmasıdır.

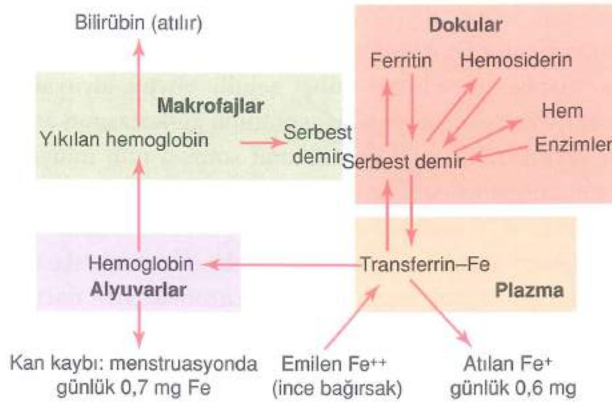
Oksijen, hemoglobin molekülündeki demirin iki pozitif bağı ile *birleşmez*, bunun yerine demir atomunun koordinasyon bağlarından bir tanesi ile gevşekçe bağlanır. Bu bağlanma aşırı derecede zayıftır, dolayısıyla birleşme kolayca tersinir. Ayrıca oksijen iyonik değil, moleküler oksijen (iki oksijen atomundan oluşur) halinde dokulara taşınır. Bağlantının zayıflığı ve kolayca tersinir olması nedeniyle, oksijen doku sıvıları içerisine de iyonik oksijen olarak değil, moleküler oksijen halinde geçer.

DEMİR METABOLİZMASI

Demir, hemoglobinin yanı sıra, vücuttaki diğer temel elemanların (örneğin, *miyoglobin, sitokromlar, sitokrom oksidaz, peroksidaz, katalaz*) yapımı için de önemli olduğundan vücutta demirin hangi yollarla kullanıldığının anlaşılması gereklidir. Vücutta toplam demir miktarı ortalama 4-5 gramdır, bunun yaklaşık yüzde 65'i hemoglobindedir. Yaklaşık yüzde 4 kadarı miyoglobinde, yüzde 1'i hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde bulunur. Demirin yüzde 0,1'i kan plazmasındaki transferrin proteinine bağlıdır, yüzde 15-30 kadarı da retiküloendoteliyal sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde başlıca ferritin şeklinde daha sonra kullanılmak üzere depolanır.

Demirin Taşınması ve Depolanması. Demirin taşınması, depolanması ve metabolizması **Şekil 33-7**'de gösterilmiş ve aşağıda açıklanmıştır: Demir ince bağırsaktan emildiğinde hemen kan plazmasındaki bir beta globulin olan *apotransferrinle* birleşerek *transferrini* oluşturur ve plazmada bu şekilde taşınır. Demir transferrine gevşek şekilde bağlıdır, dolayısıyla vücudun her bölgesindeki her doku hücresine serbestlenebilir. Kandaki fazla demir *özellikle* karaciğer hepatositlerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retiküloendotelyal hücrelerinde birikir.

Hücre sitoplazmasında demir başlıca *apoferritin* proteini ile bağlanarak *ferritini* oluşturur. Apoferritinin molekül ağırlığı yaklaşık 460.000'dir. Değişen miktarlarda demir, demir radikal kümeleri halinde bu büyük molekül ile birleşebilir, bu nedenle ferritin büyük



Şekil 33-7. Demirin taşınması ve metabolizması.

miktarlarda ya da yalnızca küçük miktarda demir içerebilir. Ferritin şeklinde depolanan bu demire *depo demir* denir.

Depo havuzundaki demirin daha küçük miktarı *hemosiderin* adı verilen çözünmeyen şekildedir. Bu, özellikle, vücuttaki toplam demir miktarı apoferritin depo havuzu kapasitesinden fazla ise oluşur. Hemosiderin hücrelerde yığınlar halinde birikir ve mikroskopik olarak büyük partiküller şeklinde gözlenebilir. Buna karşılık ferritin partikülleri hücre sitoplazmasında genellikle sadece elektron mikroskobu ile görülebilecek kadar küçük ve dağılmıştır.

Plazma demir miktarı düşük düzeylere indiğinde, ferritin depo havuzundaki demirin bir kısmı kolayca ayrılır ve plazmada transferrin şeklinde vücudun gereksinim duyulan bölgelerine iletilir. Transferrin molekülünün kendine has bir özelliği, kemik iliğindeki eritroblastların hücre zarlarında bulunan reseptörlerle kuvvetli şekilde bağlanmasıdır. Zara bağlanan transferrin, demiri ile birlikte endositozla eritroblastların içine alınır. Burada transferrin, hem sentezinin gerçekleştiği mitokondrilere demiri doğrudan bırakır. Kanlarında yeterli transferrin olmayan kişilerde eritroblastlara demir taşınmasındaki yetersizlik, ciddi *hipokromik anemi*ye yol açabilir. Hipokromik anemide alyuvarların hemoglobin içeriği normalden azdır.

Alyuvarlar yaklaşık 120 günlük yaşamlarını tamamlayıp yıkıldıklarında hücrelerden açığa çıkan hemoglobini monosit-makrofaj hücreleri sindirir. Burada demir ayrılır, başlıca ferritin havuzunda depolanır ve yeni hemoglobin sentezi için kullanılır.

Günlük Demir Kaybı. İnsanda her gün yaklaşık 0,6 mg demir başlıca feçes ile atılır. Kanama olduğunda kaybedilen demir miktarı artar. Kadında menstrüel kanama, ortalama 1,3 mg/gün miktarında uzun süreli demir kaybına yol açar.

Demirin Bağırsak Kanalından Emilimi

Demir ince barsağın tüm bölümlerinden başlıca aşağıdaki mekanizma ile emilir. Karaciğer yeterli miktarda *apotransferrini* safraya salgılar. Safra, safra kanalından duodenuma akar. Duodenumda apotransferrin, serbest demirle, etteki miyoglobin ve hemoglobin gibi bazı demir bileşikleri ile bağlanır (hemoglobin ve miyoglobin diyetteki demirin en önemli iki kaynağıdır). Bu bileşime *transferrin* denir. Transferrin bağırsak epitel hücrelerine doğru çekilir, hücre zarlarındaki reseptörlere bağlanır. Zara bağlı transferrin molekülü, taşıdığı demir ile birlikte epitel hücrelerine pinositozla alınır. Daha sonra bu hücrelerin altındaki kan kapillerlerine *plazma transferrini* şeklinde serbestlenir.

Bağırsaklardan demir emilimi çok yavaştır, en yüksek hız günde ancak bir kaç miligramdır. Bu, besinlerde çok fazla miktarda demir olsa bile yalnızca küçük bir kısmının emildiği anlamına gelir.

Emilim Hızının Kontrolü ile Toplam Vücut Demirinin Düzenlenmesi. Vücut demir ile doygun hale geldiğinde yani demir depo bölgelerindeki apoferritinin tamamı demir ile bağlıyken, demirin bağırsaklardan emilim hızı önemli ölçüde azalır. Buna karşılık demir depoları eksildiğinde emilim hızı normalin beş katı, hatta daha fazla artar. Böylece toplam vücut demiri başlıca, emilim hızının değiştirilmesiyle düzenlenir.

ALYUVARLARIN YAŞAM SÜRESİ YAKLAŞIK 120 GÜNDÜR

Alyuvarlar kemik iliğinden dolaşım sistemine geçtiğinde, yıkılmadan önce ortalama 120 gün dolaşımda kalırlar. Olgun alyuvarlarda çekirdek, mitokondri veya endoplazmik retikulum olmamasına rağmen, glikozu metobilize etmeye ve az miktarda ATP oluşturmaya yetecek kadar sitoplazmik enzim bulunur. Bu enzimler aynı zamanda: (1) hücre zarının esnekliğini korur; (2) iyonların zardan taşınmasını sağlar; (3) hücre hemoglobinindeki demiri ferrik şekil yerine ferroz şekilde tutar ve (4) alyuvarlardaki proteinlerin oksidasyonunu önler. Yaşlı alyuvarlarda bu metabolik sistemlerin aktivitesi giderek azalır, yaşam süreçleri zayıfladığından hücre kolayca zedelenir hale gelir.

Alyuvar zarı kolay hasarlanabilir hale geldiğinde, hücre dolaşımdaki dar bölgelerden geçerken yırtılır. Alyuvarların çoğu dalağın kırmızı pulpasından geçerken sıkışarak parçalanır. Alyuvarın 8 mikrometre çapına karşılık, dalağın kırmızı pulpasının yapısal trabekülleri arasındaki boşluk 3 mikrometre genişliğindedir. Dalak çıkarıldığında dolaşan kandaki yaşlı, anormal alyuvarların sayısı belirgin olarak artar.

Hemoglobinin Makrofajlar Tarafından Yıkılması. Alyuvarlar parçalandığında ve hemoglobin açığa çıktığında, hemoglobin vücudun çeşitli kesimlerindeki makrofajlar (özellikle karaciğerdeki Kupffer hücreleri ile dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar) tarafından hızla fagosite edilir. Sonraki birkaç saat veya gün süresinde makrofajlar hemoglobinden demiri ayırarak kana geri verirler. Demir transferrin halinde alyuvar üretimi için kemik iliğine veya ferritin şeklinde depolanmak üzere karaciğer ve diğer dokulara taşınır. Hemoglobin molekülünün porfirin kısmı makrofajlarda bir dizi değişim basamağından geçerek safra pigmenti *bilirübine* çevrilip kana verilir, daha sonra karaciğer yolu ile safraya salgılanır ve vücuttan atılır. Bu konu, karaciğer fonksiyonları ile ilişkili olarak Bölüm 71'de tartışılmıştır.

ANEMİLER

Anemi, kandaki hemoglobinin eksikliği demektir, alyuvar sayısının çok az olmasından veya hücre içi hemoglobinin çok az olmasından ileri gelebilir. Bazı anemi tipleri ve fizyolojik nedenleri aşağıda sıralanmıştır.

Kan Kaybı Anemisi. Hızlı kan kaybından sonra, vücut plazmanın sıvı kısmını 1-3 gün içinde yerine koyar, fakat bu yanıt, alyuvar konsantrasyonunun düşmesine neden olur. İkinci bir kanama olmazsa alyuvar konsantrasyonu 3-6 hafta içinde normale döner.

Kronik kan kaybı varsa, kişi sıklıkla, kaybettiği hızda hemoglobin oluşturmak için gerekli demiri bağırsaklardan absorbe edemez. Normalden küçük ve hemoglobin içeriği az alyuvarlar üretilir. Böylece **Şekil 33-3**'de gösterilen *mikrositik hipokromik anemi* ortaya çıkar.

Kemik İliği İşlev Bozukluğuna Bağlı Aplastik Anemi. Kemik iliği aplazisi, işlevsel kemik iliğinin yokluğu anlamına gelir. Örneğin kanser tedavisi için yüksek doz radyasyon veya kemoterapiye maruz kalmak kemik iliği kök hücrelerini hasarlayabilir, bunu birkaç hafta içinde anemi izler. Böcek ilaçları veya petroldeki benzen gibi toksik kimyasalların yüksek dozları da aynı etkiye neden olabilir. Lupus eritematozus gibi oto-immün hastalıklarda, bağışıklık sistemi sağlıklı hücrelere (örneğin kemik iliği kök hücreleri) saldırmaya başlar, bu durum aplastik anemiye yol açabilir. Aplastik anemilerin yaklaşık yarısının nedeni belli değildir, bunlara *idiopatik aplastik anemi* denir.

Ağır aplastik anemili kişiler, kemik iliği nakli veya alyuvar sayısını geçici olarak artıran kan nakli ile tedavi edilmezlerse genellikle ölürler.

Megaloblastik Anemi. B_{12} vitamini, folik asit ve mide mukozasındaki intrensek faktörle ilgili önceki tartışmalar temel alındığında, bu faktörlerden herhangi birinin kaybının, kemik iliğinde eritroblast üretiminde yavaşlamaya yol açacağı kolayca anlaşılabilir. Sonuçta, *megaloblast* olarak adlandırılan tuhaf şekilli büyük alyuvarlar oluşur. *Pernisiyöz anemideki* gibi mide mukozasının atrofisi veya cerrahi total gastrektomi sonrası tüm midenin kaybı, megaloblastik anemiye neden olur. Aynı şekilde folik asit, B_{12} vitamini ve diğer B vitamini bileşiklerinin emiliminin azaldığı intestinal şuprulu hastalarda da sıklıkla megaloblastik anemi gelişir. Eritroblastların normal sayıda alyuvar oluşturmak için yeterli hızda bölünememeleri nedeniyle, oluşan alyuvarlar normalden büyük, garip şekillidir, zarları dayanıksızdır. Bu hücreler kolaylıkla parçalanır, kişiyi yeterli miktarda alyuvardan yoksun bırakır.

Hemolitik Anemi. Birçoğu kalıtsal edinilen çeşitli alyuvar anormallikleri hücreleri dayanıksız hale getirir, hücreler kapillerlerden, özellikle dalaktan geçerken kolaylıkla parçalanır. Bazı hemolitik hastalıklarda alyuvarlar normal sayıda hatta normalden fazla üretilse bile, dayanıksız alyuvarın yaşam süresi o kadar kısadır ki, hücre yıkımı üretimden daha hızlıdır ve ciddi anemi ile sonuçlanır.

*Herediter sferositoz*da alyuvarlar çok küçüktür ve bikonkav disk yerine *küreseldir*. Bu hücreler sıkışma kuvvetine dayanamazlar; çünkü bikonkav disklerdeki kese benzeri, gevşek hücre zarı yapıları yoktur. Dalak pulpasından veya dar damar yataklarından geçerken hafif bir sıkışma ile kolayca parçalanırlar.

Batı Afrika ve Amerikalı siyahlarda yüzde 0,3-1,0 oranında bulunan *orak hücreli anemide*, hücrelerde *hemoglobin S* olarak adlandırılan anormal bir hemoglobin tipi bulunur. Hemoglobin S, bu bölümde daha önce açıklandığı gibi, hatalı beta zincileri içerir. Hemoglobin S, düşük yoğunlukta oksijenle karşılaştığında, alyuvar içinde uzun kristaller halinde çöker. Kristaller hücreyi uzatarak bikonkav disk yerine orak görünümü verirler. Hemoglobin çöküntüleri hücre zarını da zedeler, hücreleri çok dayanıksız hale getirerek ciddi anemiye yol açar. Bu hastalar sıklıkla, orak hücre hastalığı "kriz"i denilen bir kısır döngüye girerler. Dokulardaki düşük oksijen basıncı oraklaşmaya neden olur, alyuvarlar parçalanır, oksijen basıncı daha da düşer, oraklaşma ve alyuvar yıkımı giderek artar. Bu süreç bir kez başladığında hızla ilerler, birkaç saat içinde alyuvarlarda ciddi azalma ve bazı vakalarda ölümle sonuçlanır.

Eritroblastozis fetaliste Rh-negatif annenin antikorları, fetüsün Rh-pozitif alyuvarlarına saldırır. Bu antikorlar, Rh-pozitif hücreleri dayanıksız hale getirerek yırtılmalarına yol açar ve bebeğin ciddi bir anemi ile doğmasına neden olur. Bu konu Bölüm 36'da kan Rh faktörü ile ilişkili olarak tartışılmıştır. Eritroblastozis fetaliste, yıkılan

hücrelerin yerine aşırı hızda alyuvar yapımı, kemik iliğinden kana büyük miktarda alyuvar erken blast şekillerinin serbestlenmesine yol açar.

ANEMİNİN DOLAŞIM SİSTEMİ İŞLEVİNE ETKİLERİ

Bölüm 14'de tartışıldığı gibi, kanın viskozitesi, büyük ölçüde kandaki alyuvar konsantrasyonuna bağlıdır. Normalde kanın viskozitesi suyun yaklaşık 3 katı olduğu halde, ağır anemide kan viskozitesi suyun 1,5 katına kadar düşebilir. Bu, perifer damarlarda kan akımına direnci azaltır, normalden fazla miktarda kan dokulara gider ve kalbe döner, böylece kalp debisi çok artar. Ayrıca kanda oksijen taşınmasının azalması sonucu gelişen hipoksi, perifer damarlarda genişlemeye neden olur, kalbe dönen kan miktarı daha da artar, kalp debisi normalin üç-dört katı kadar yüksek düzeylere ulaşır. Böylece aneminin önemli etkilerinden birisi *kalp debisinin* ve *kalbin pompalamaya bağlı iş yükünün* artmasıdır.

Anemideki kalp debisi artışı, aneminin oksijen taşımadaki azaltıcı etkisini kısmen ortadan kaldırır. Çünkü birim miktar kan az miktarda oksijen taşımasına rağmen, kan akım hızı dokulara normal miktarda oksijen sağlayacak kadar artabilir. Ancak anemili kişi egzersize başlarsa, kalp halen pompaladığından daha fazla kanı pompalayamaz. Sonuç olarak, egzersiz sırasında dokunun oksijen gereksinimi çok artacağından, ciddi doku hipoksisi gelişir ve *akut kalp yetmezliği* ile sonlanabilir.

POLİSİTEMİ

Sekonder Polisitemi. Yüksek irtifalarda olduğu gibi havadaki oksijen azlığı veya kalp yetmezliğindeki gibi dokulara oksijen iletilmesinde yetersizlik nedeniyle dokular hipoksik hale gelirse, kan yapıcı organlar otomatik olarak daha fazla alyuvar üretirler. Bu duruma *sekonder polisitemi* denir ve alyuvar sayısı sıklıkla 6-7 milyon/mm^3'e, normalin yaklaşık %30 üstüne yükselir.

Sekonder polisiteminin yaygın bir tipi *fizyolojik polisitemidir* ve atmosferik oksijenin çok düşük olduğu 4.000-5.000 metre yükseklikte yaşayan yerlilerde gözlenir. Genellikle 6-7 milyon/mm^3 olan kan sayısı, kişilerin yoğunluğu azalmış atmosferde günlük işlerini rahatça yapabilmelerini sağlar.

Polisitemia Vera (Eritremi). *Polisitemia vera* olarak bilinen patolojik durumda alyuvar sayısı 7-8 milyon/mm^3 ve hematokrit yüzde 40-45 normal değerler yerine yüzde 60-70 olabilir. Polisitemia vera kan hücrelerini üreten hemositoblastik hücrelerde genetik bir sapma sonucu oluşur. Blast hücreler alyuvar üretimini, çok fazla hücre olduğu halde durdurmaz. Özel bir meme hücresi tipinin aşırı yapımına neden olan bir meme tümörüne benzer şekilde, alyuvarlar aşırı üretilmektedir. Genellikle akyuvar ve trombosit yapımı da artmıştır.

Polisitemia verada yalnız hematokrit artmaz, toplam kan hacmi de artar, bazı durumlarda normalin iki katına çıkar. Sonuç olarak, damar sisteminin tümü aşırı miktarda dolar. Kapillerlerin çoğu akışkanlığı az kanla tıkalı hale gelir. Normalde kanın viskozitesi suyun yaklaşık 3 katı iken, polisitemia verada bazen 10 katına ulaşır.

POLİSİTEMİNİN DOLAŞIM SİSTEMİ İŞLEVİNE ETKİSİ

Polisitemide kan viskozitesi büyük ölçüde arttığından, perifer damarlarda kan akışı genellikle çok yavaşlar. Bölüm 20'de kalbe kan dönüşünü düzenleyen faktörlerle ilişkili olarak tartışıldığı gibi, kan viskozitesinin artışı kalbe venöz dönüş hızını *azaltır*. Buna karşılık, polisitemide kan hacmi büyük oranda artmıştır, bu venöz dönüşü *artırır*. Aslında polisitemide kalp debisi normalden çok fazla değişim göstermez, çünkü bu iki faktör az veya çok birbirini dengeler.

Polisitemili kişilerin üçte birinde arter basıncı yükselmesine rağmen, çoğunda arter basıncı normaldir. Bu, artmış kan viskozitesinin perifer direncini artırıcı ve dolayısı ile arter basıncını artırıcı etkisinin, kan basıncı düzenleyici mekanizmalarla engellendiği anlamına gelir. Ancak, belirli bir sınır aşılırsa bu düzenleme mekanizmaları yeterli olmaz ve hipertansiyon gelişir.

Cilt rengi, büyük oranda derideki subpapiller venöz pleksusta bulunan kan miktarına bağlıdır. Polisitemia verada bu pleksustaki kan miktarı çok artmıştır. Ayrıca venöz pleksusa girmeden önce, kan, deri kapillerlerinden yavaş geçtiği için, normalden daha fazla miktarda hemoglobin deoksijene olur. Deoksijene hemoglobinin mavi rengi, oksijene hemoglobinin kırmızı rengini maskeler. Bu yüzden polisitemia veralı kişinin cilt rengi, hafif mavimsi kırmızı (siyanotik) görünümlüdür.

Kaynaklar

Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Bizzaro N, Antico A: Diagnosis and classification of pernicious anemia. Autoimmun Rev 13:565, 2014.

Coates TD: Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med 72C:23, 2014.

Franke K, Gassmann M, Wielockx B: Erythrocytosis: the HIF pathway in control. Blood 122:1122, 2013.

Haase VH: Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev 27:41, 2013.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 117:285, 2004.

Jelkmann W: Regulation of erythropoietin production. J Physiol 589:1251, 2011.

Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy. JAMA 300:2638, 2008.

Kee Y, D'Andrea AD: Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J Clin Invest 122:3799, 2012.

Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C: The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. Blood 122:885, 2013.

Metcalf D: Hematopoietic cytokines. Blood 111:485, 2008.

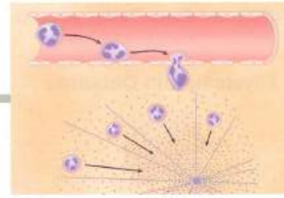
Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 361:1676, 2009.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med 358:1362, 2008.

Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 368:149, 2013.

Steinberg MH, Sebastiani P: Genetic modifiers of sickle cell disease. Am J Hematol 87:795, 2012.

Yoon D, Ponka P, Prchal JT: Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. Am J Physiol Cell Physiol 300:C1215, 2011.



BÖLÜM 34

Vücudun Enfeksiyona Direnci: I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon

Vücudumuz sürekli olarak deride, ağızda, solunum yollarında, bağırsak kanalında, gözleri döşeyen zarlarda ve hatta üriner kanalda değişen miktarlarda bulunan bakteri, virüs, mantar ve parazitlere maruz kalmaktadır. Bu enfeksiyon etkenlerinin bir çoğu, eğer daha derin dokulara yayılırsa, fizyolojik işlevlerin ciddi olarak bozulmasına ve hatta ölüme yol açabilir. Normalde var olanlara ek olarak, yüksek oranda enfeksiyöz olan diğer bakteri ve virüslerle de zaman zaman karşılaşırız ve bunlar pnömoni, streptokok enfeksiyonu ve tifoid ateş gibi öldürücü hastalıklara neden olabilir.

Vücudumuz, farklı enfeksiyöz ve toksik ajanlarla savaşmak için özel bir sisteme sahiptir. Bu sistem kandaki lökositler (akyuvarlar) ve lökositlerden kaynaklanan doku hücrelerinden oluşmuştur. Bu hücreler birarada çalışarak, iki yolla hastalıkları önlerler: (1) yayılımcı bakteri veya virüsleri *fagositoz* ile harap ederek ve (2) yayılımcıyı hasarlayan ya da etkisizleştiren *antikorlar* ve *duyarlaşmış lenfositler* oluşturarak. Bu bölüm, bu yöntemlerden ilkini içermektedir. Bölüm 35 ise, ikincisi ile ilgilidir.

LÖKOSİTLER (AKYUVARLAR)

Akyuvarlar olarak da adlandırılan lökositler vücudun savunma sisteminin *hareketli birimleridir.* Kısmen kemik iliğinde (*granülositler, monositler* ve az sayıda *lenfositler*) ve kısmen de lenf dokusunda (*lenfositler* ve *plazma hücreleri*) oluşurlar. Oluştuktan sonra, kan ile gereksinim duyulan farklı vücut bölgelerine taşınırlar.

Akyuvarların gerçek değerleri çoğunun özellikle ciddi enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarıdır. Böylece enfeksiyon etkenlerine karşı hızlı ve güçlü bir savunma sağlarlar. Daha sonra göreceğimiz gibi, granülositler ve monositler yabancı yayılımcıyı "arayıp bulma ve tahrip etme" özel yeteneğine sahiptir.

LÖKOSİTLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Akyuvar Tipleri. Kanda normalde altı çeşit akyuvar bulunur. Bunlar *polimorfonükleer nötrofiller, polimorfonükleer eozinofiller, polimorfonükleer bazofiller, monositler, lenfositler* ve nadiren de *plazma hücreleridir.* Ayrıca kemik iliğinde bulunan ve akyuvarlara benzeyen bir başka hücre tipi olan *megakaryositlerin* parçaları olan çok sayıda *trombosit* bulunur. İlk üç tip hücre **Şekil 34-1**'de 7, 10 ve 12 numaralar ile gösterildiği gibi granüllü görünümlü oldukları için *granülosit* olarak veya klinik terminolojide çok çekirdekli oldukları için "poli" diye adlandırılırlar.

Granülositler ve monositler yayılımcı organizmayı esas olarak sindirerek (yani *fagositoz* ile) veya saldırgan organizmanın ortadan kaldırılmasını kolaylaştıran çoklu etkiye sahip antimikrobiyal ya da inflamatuvar maddeler serbestleyerek vücudu korurlar. Lenfosit ve plazma hücreleri ise temelde bağışıklık sistemi ile ilişkili işlev görürler ve bu konu Bölüm 35'de tartışılmıştır. Son olarak, trombositlerin işlevi kanın pıhtılaşma mekanizmasını aktive etmektir; bu da Bölüm 37'de tartışılmıştır.

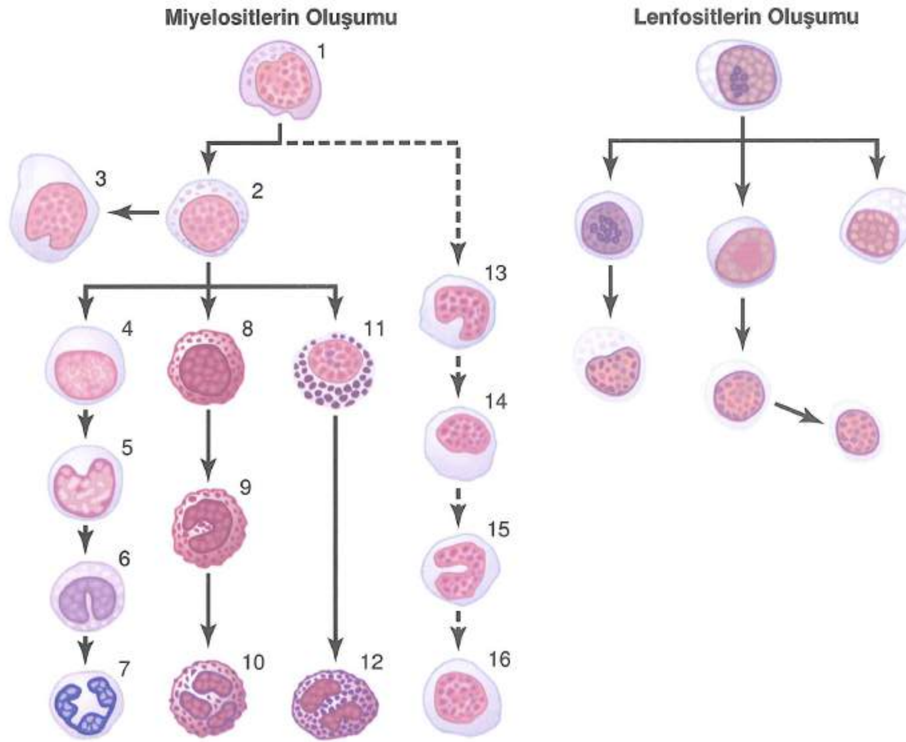
Kandaki Farklı Akyuvarların Konsantrasyonları. Erişkin insanda *mikrolitre* kanda 7.000 kadar akyuvar vardır (5 milyon alyuvara karşılık). Farklı hücre tiplerinin toplam akyuvar içinde normal oranları yaklaşık olarak şöyledir:

Polimorfonükleer nötrofiller	%62,0
Polimorfonükleer eozinofiller	%2,3
Polimorfonükleer bazofiller	%0,4
Monositler	%5,3
Lenfositler	%30,0

Yalnızca hücre parçacıkları olan trombositlerin sayıları milimetre küp kanda normalde 300.000 kadardır.

AKYUVARLARIN OLUŞUMU

Pluripotent hematopoietik kök hücrenin, yönlendirilmiş kök hücrelerin farklı tiplerine doğru erken farklılaşması önceki bölümde **Şekil 33-2**'de gösterilmiştir. Alyuvar yapımı için yönlenen hücreler dışında *akyuvar* oluşumu için iki ana seri, miyelositik ve lenfositik seriler de oluşur. **Şekil 34-1**'in sol tarafında *miyeloblasttan* başlayarak



Şekil 34-1. Akyuvarların oluşumu. Miyeloid serideki farklı hücreler. *1*, miyeloblast; *2*, promiyelosit; *3*, megakaryosit; *4*, nötrofil miyelosit; *5*, genç nötrofil metamiyelosit; *6*, "çomak" nötrofil metamiyelosit; *7*, polimorfonükleer nötrofil; *8*, eozinofil miyelosit; *9*, eozinofil metamiyelosit; *10*, polimorfonükleer eozinofil; *11*, bazofil miyelosit; *12*, polimorfonükleer bazofil; *13-16*, monosit oluşum evreleri.

miyelositik seri ve sağ tarafında da *lenfoblasttan* başlayarak *lenfositik seri* görülmektedir.

Granülositler ve monositler yalnız kemik iliğinde oluşurlar. Lenfositler ve plazma hücreleri esas olarak çeşitli lenfoid dokularda, özellikle lenf bezleri, dalak, timus, tonsiller ve kemik iliğinde ve bağırsak duvarı epiteli altında uzanan Peyer plakları gibi vücudun çeşitli yerlerindeki lenfoid dokularda üretilirler.

Kemik iliğinde oluşan akyuvarlar, dolaşım sisteminde gereksinim duyuluncaya kadar kemik iliğinde depolanırlar. Ardından, gereksinim olduğunda çeşitli faktörler bunların serbestlenmesine yol açar (bu faktörler daha sonra tartışılacaktır). Normalde tüm kanda dolaşanın üç katı kadar akyuvar ilikte depolanır. Bu miktar, bu hücrelerin yaklaşık altı günlük gereksinimini sağlar.

Geçici olarak kanda taşınan az sayıda lenfosit dışında lenfositlerin çok büyük kısmı lenfoid dokunun çeşitli bölgelerinde depolanır.

Şekil 34-1'de görüldüğü gibi, magakaryositler (3 numaralı hücre) kemik iliğinde oluşur. Bu megakaryositler kemik iliğinde parçalanır ve *trombosit* olarak bilinen küçük parçaları kana geçer. Bunlar kan pıhtılaşmasının başlatılmasında çok önemlidirler.

AKYUVARLARIN YAŞAM SÜRESİ

Dolaşım kanında granülositlerin ömrü kemik iliğinden serbestlendikten sonra normalde 4-8 saat ve gereksinim duyulan dokularda da 4-5 gündür. Ciddi doku enfeksiyonlarında, bu toplam yaşam süresi genellikle birkaç saate kadar düşer; çünkü granülositler daha hızlı enfekte bölgeye gider, işlevlerini yerine getirir ve süreç içinde kendi kendilerini tahrip ederler.

Monositlerin kanda yaşam süresi de kısadır, kapiller zarlardan dokulara geçmeden önce 10-20 saat kadar dolaşımda kalırlar. Dokularda şişerek genişler, *doku makrofajları* haline gelmeye başlarlar ve fagositik işlevleri sırasında yıkılmadıkça aylarca bu şekilde yaşayabilirler. Daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacak olan bu doku makrofajları, *doku makrofaj sisteminin* temelini oluşturarak dokularda enfeksiyonlara karşı sürekli bir savunma sağlarlar.

Lenfositler, lenf düğümleri ve diğer lenfoid dokulardan lenfatik drenaj ile sürekli olarak dolaşıma katılırlar. Birkaç saat sonra, kandan *diyapedez* ile dokulara geçerler. Daha sonra tekrar lenfe girerler ve kana geri dönerler; bu süreç tekrar tekrar devam eder; dolayısıyla, tüm vücutta lenfositlerin sürekli dolaşımı vardır. Lenfositlerin yaşam süresi, vücudun bu hücrelere gereksinimine göre haftalar veya aylar olabilir.

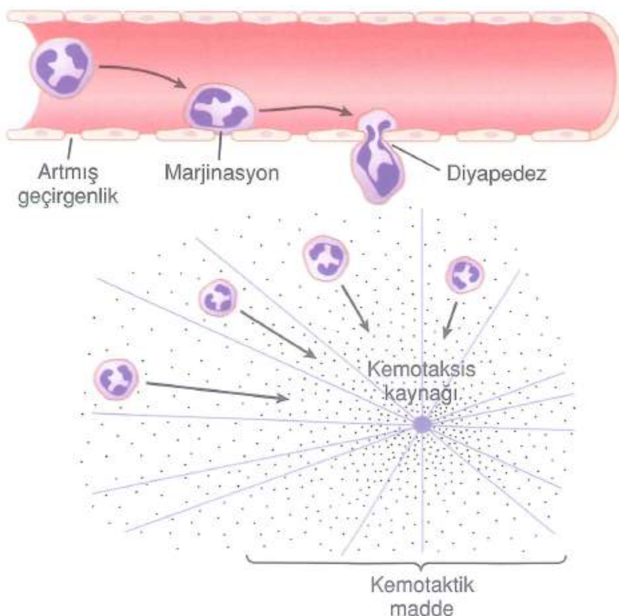
Kandaki trombositler yaklaşık her on günde bir yenileriyle değişirler. Bir başka deyişle, her gün, kanın her mikrolitresi için yaklaşık 30.000 trombosit oluşur.

ENFEKSİYONLARA KARŞI SAVUNMADA NÖTROFİLLER VE MAKROFAJLAR

Yayılımcı bakteriler, virüsler ve diğer hasar verici etkenlere saldırıp tahrip edenler esas olarak nötrofilller ve doku makrofajlarıdır. Nötrofiller, bakterilere dolaşım kanında bile saldırıp onları tahrip edebilen olgun hücrelerdir. Diğer yandan, doku makrofajları yaşamlarına, enfeksiyon etkenleri ile savaşma yetenekleri kısıtlı, henüz olgunlaşmamış kan monositleri şeklinde başlarlar. Ancak dokulara geçtiklerinde şişmeye başlarlar; bazen çapları beş misli artarak 60-80 mikrometreye kadar ulaşır, çıplak gözle rahatlıkla görülebilirler. Artık bu hücrelere *makrofaj* denir ve bu hücrelerin hastalık etkenleri ile savaşma yetenekleri çok fazladır.

Akyuvarlar Doku Aralıklarına Diyapedez ile Girer. Nötrofiller ve monositler kan kapillerlerinin porlarından sıkışarak *diyapedez* ile geçebilirler. Por hücre büyüklüğünden çok küçük olsa da hücrenin küçük bir kısmı pordan kayar ve **Şekil 34-2** ve **Şekil 34-3**'de görüldüğü gibi, kayan kısım porun genişliğine uyacak kadar sıkışır.

Akyuvarlar Doku Aralıklarında Amiboid Hareketle İlerlerler. Bölüm 2'de açıklandığı gibi, nötrofil ve makrofajlar doku aralarında amiboid hareketle ilerleyebilirler. Bazı hücreler, her dakika kendi uzunlukları kadar bir mesafede, 40 µm/dak'a kadar yüksek bir hızda hareket ederler.



Şekil 34-2. Nötrofillerin *diyapedez* ile kapiller porlarından ve *kemotaksis* ile hasarlı doku alanına doğru hareketi.

Akyuvarlar Doku Alanlarına Kemotaksis ile Çekilir. Dokudaki çok çeşitli kimyasal madde hem nötrofillerin hem de makrofajların bu kimyasal maddenin kaynağına doğru hareketine neden olurlar. **Şekil 34-2**'de görülen bu olay *kemotaksis* olarak bilinir. Dokuda inflamasyon olduğunda, inflamasyonlu alana doğru kemotaksise neden olan en az bir düzine farklı ürün ortaya çıkar. Bunlar (1) bazı bakteri veya virüs kaynaklı toksinler, (2) inflamasyonlu dokunun kendisinden açığa çıkan dejeneratif ürünler, (3) inflamasyonlu dokuda aktive olan "kompleman kompleksinin" çeşitli tepkime ürünleri (Bölüm 35'de tartışılmıştır) ve (4) inflamasyonlu alanda plazma pıhtılaşmasının neden olduğu çeşitli tepkime ürünleri ve diğer maddelerdir.

Şekil 34-2'de görüldüğü gibi, kemotaksis, kemotaktik maddenin konsantrasyon farkına bağlıdır. Konsantrasyon, kaynağın yakınında en fazladır ve akyuvarların tek yönlü hareketini yönlendirir. Kemotaksis inflamasyonlu dokudan 100 mikrometre uzağa kadar etkindir. Hemen hiçbir doku kapillerlerden 50 mikrometreden daha uzakta olmadığı için, kemotaktik sinyal kapillerlerden inflamasyonlu alana doğru kalabalık bir akyuvar kitlesini rahatlıkla hareket ettirebilir.

FAGOSİTOZ

Nötrofil ve makrofajların en önemli işlevleri *fagositoz*, saldırgan etkenin hücresel sindirimi demektir. Fagositler, fagosite edilecek maddelerde seçici olmalıdır, aksi takdirde vücudun normal yapıları ve hücreleri de sindirilebilir. Fagositozun olup olmaması özellikle üç seçici işleme dayanır.

İlki, vücudun doğal yapılarının pek çoğu fagositoza dirençli olan pürüzsüz yüzeylere sahip olmasıdır. Fakat yüzey pürüzlü olduğunda, fagositoz olasılığı artar.

İkincisi, vücudun doğal yapılarının çoğunun, fagositleri iten koruyucu protein kılıflara sahip olmasıdır. Tersine, ölü dokuların ve yabancı parçacıkların çoğunda genellikle koruyucu kılıf yoktur, bu da onları fagositoz için uygun hale getirir.

Üçüncü olarak, vücudun bağışıklık sistemi (Bölüm 35'de tartışılmıştır), bakteri gibi enfeksiyon etkenlerine karşı *antikorlar* geliştirir. Ardından antikorlar bakteri zarlarına tutunarak bakteriyi fagositoz için duyarlı hale getirir. Bunun için, antikor molekülü gelecek bölümde tartışılan bağışıklık sisteminin bir parçası olan *kompleman şelalesinin* C3 ürünü ile de birleşir. Daha sonra, C3 molekülü fagosit zarındaki reseptörlere tutunur ve böylece fagositoz başlar. Patojenin fagositoz için seçimine *opsonizasyon* denir.

Nötrofiller Tarafından Fagositoz. Dokulara giren nötrofiller, olgun hücreler oldukları için hemen fagositoza başlayabilirler. Fagosite edilecek parçacığa yaklaştığında

nötrofil önce parçacığa tutunur, sonra parçacık çevresinde her yöne doğru yalancı ayaklar uzatır. Karşı karşıya gelen yalancı ayaklar birbiri ile kaynaşır. Böylece, içinde fagosite edilen parçacığı bulunduran kapalı bir bölme oluşur. Ardından bu bölme sitoplazma boşluğunun içine doğru çöker ve hücre zarından ayrılarak sitoplazma içinde serbestçe yüzen *fagositik vezikülü (fagozom* da denir) oluşturur. Tek bir nötrofil, kendisi aktivitesini kaybederek ölmeden önce genellikle 3-20 bakteriyi fagosite edebilir.

Makrofajlar Tarafından Fagositoz. Makrofajlar, kandan dokulara giren monositlerin son basamak ürünüdür. Bölüm 35'de belirtildiği gibi bağışıklık sistemi tarafından aktive edildiklerinde, nötrofillerden çok daha güçlü fagositoz yapabilirler, sıklıkla 100 bakteriyi fagosite edebilecek yetenektedirler. Nötrofiller, bakterilerden daha büyük parçacıkları fagosite edemezken, bunlar çok daha büyük parçacıkları örneğin, tüm bir alyuvarı veya bazen sıtma parazitlerini bile yutabilirler. Ayrıca makrofajlar, parçacıkları sindirdikten sonra, atık ürünlerini atabilir ve çoğunlukla daha aylarca yaşayabilir ve işlevlerini sürdürebilirler.

Parçacıkların Çoğu Fagosite Edildikten Sonra Hücreiçi Enzimler Tarafından Sindirilir. Yabancı bir parçacık fagosite edildiğinde, nötrofil ve makrofajlardaki lizozomlar ve diğer sitoplazmik granüller hızla fagositik vezikül ile temasa geçerler ve zarları kaynaşarak, çeşitli sindirim enzimlerini ve bakterisidal etkenleri vezikül içine boşaltırlar. Böylece fagositik vezikül *sindirim vezikülü* haline gelir ve fagosite edilen parçacığın sindirimi hemen başlar.

Nötrofiller ve makrofajlar, özellikle bakterileri ve diğer yabancı proteinleri sindirmeye yarayan *proteolitik enzimler* ile dolu bol miktarda lizozoma sahiptir. Makrofajların lizozomları (ancak nötrofillerin değil), tüberküloz basili gibi bazı bakterilerde bulunan kalın lipit zarları sindiren fazla miktarda *lipazlar* da içerirler.

Nötrofiller ve Makrofajlar Bakterileri Öldürebilirler. Yutulan bakterilerin fagozomlarda sindirimine ek olarak, nötrofiller ve makrofajlar lizozomal enzimler yetersiz kalsa bile, birçok bakteriyi öldüren *bakterisidal ajanlara* da sahiptirler. Bu özellikle sindirim enzimleri ile parçalanmalarını önleyen koruyucu kılıflar veya diğer faktörlere sahip bazı bakteriler için önemlidir. Öldürücü etkinin çoğu, fagozom zarlarındaki enzimler veya *peroksizom* diye adlandırılan özel organeller tarafından oluşturulan çeşitli güçlü *okside edici ajanlar tarafından* gerçekleşir. Bu okside edici ajanlar az miktarları bile birçok bakteri için öldürücü olan büyük miktarda *süperoksit* (O_2^-), *hidrojen peroksit* (H_2O_2) ve *hidroksil iyonlarını* (OH^-) içerirler. Ayrıca lizozomal enzimlerden biri olan miyeloperoksidaz, H_2O_2 ile klorür iyonları arasındaki reaksiyonu katalize ederek aşırı derecede bakterisidal olan hipoklorit oluşumunu sağlar.

Bazı bakteriler, özellikle tüberküloz basili, lizozomal sindirime dirençli kılıflara sahiptir ve bazen de nötrofil ve makrofajların öldürücü etkilerine kısmen dirençli maddeler salgılarlar. Bu tür bakteriler, bir örneği tüberküloz olan çeşitli kronik hastalıklara neden olurlar.

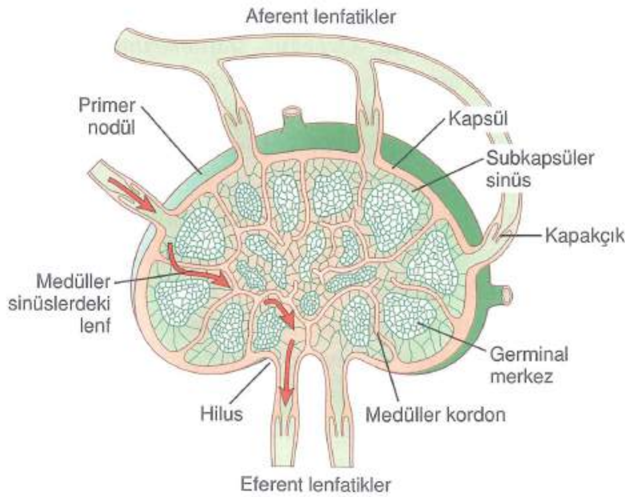
MONOSİT-MAKROFAJ HÜCRE SİSTEMİ (RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEM)

Yukarıdaki paragraflarda, makrofajları dokular arasında gezebilme yeteneği olan, hareketli hücreler olarak tanımladık. Ancak monositlerin çok büyük bir kısmı da, dokuya geçtikten ve makrofaj haline geldikten sonra dokulara tutunmaya başlar ve özel koruyucu işlevlerini sergilemek üzere çağrılıncaya kadar aylarca hatta yıllarca tutunmuş olarak kalırlar. Bunlar hareketli makrofajlarla aynı oranda büyük miktarda bakteri, virüs, ölü doku ve dokudaki diğer yabancı parçacıkları fagosite etme yeteneğine sahiptirler. Uygun şekilde uyarıldıklarında, bağlı konumlarından ayrılırlar ve tekrar hareketli makrofajlar haline gelerek, kemotaksise ve inflamatuvar süreç ile ilgili diğer uyaranlara cevap verirler. Dolayısıyla, vücut tüm doku bölgelerinde çok geniş bir "monosit-makrofaj sistemi"ne sahiptir.

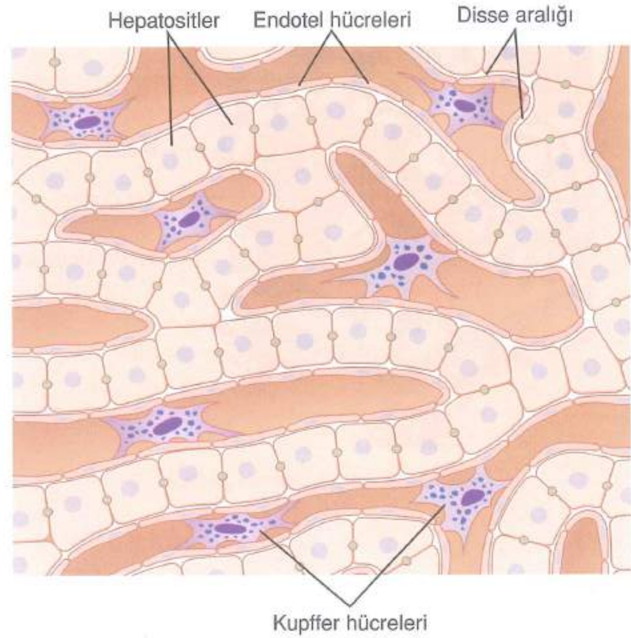
Monositler, hareketli makrofajlar, sabit doku makrofajları ile kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerindeki az sayıda özelleşmiş endotel hücrelerinin hepsine birden *retiküloendotelyal sistem* denir. Ancak bu hücrelerin hepsi veya hemen hemen hepsi monositik kök hücrelerden kaynaklanmıştır ve retiküloendotelyal sistem, monosit-makrofaj sistemi ile eşanlamlıdır. *Retiküloendotelyal sistem* terimi tıp literatüründe *monosit-makrofaj sisteminden* daha iyi bilindiğinden, tüm dokularda, fakat özellikle tahrip edilmesi gereken fazla miktarda parçacık, toksin veya istenmeyen diğer maddelerin bulunduğu doku bölgelerinde bulunan, yaygın fagositik sistem olarak hatırlanmalıdır.

Deri ve Derialtı Dokulardaki Doku Makrofajları (Histiyositler). Normalde deri, enfeksiyon etkenlerine dayanıklı olmasına karşın, zedelendiğinde bu durum bozulur. Deri altı dokularında enfeksiyon başladığında ve yerel inflamasyon ortaya çıktığında yerel doku makrofajları in situ bölünebilir ve daha çok makrofaj oluştururlar. Daha sonra, önceden anlatıldığı şekilde enfeksiyon etkenlerine tutunarak, tahrip edici normal işlevlerini sergilerler.

Lenf Düğümlerindeki Makrofajlar. Dokulara giren, bakteri gibi parçalı oluşumların hiçbiri kapiller zarlardan kana doğrudan emilemez. Eğer parçacıklar dokuda yerel



Şekil 34-3. Bir lenf düğümünün işlevsel şeması



Şekil 34-4. Karaciğer sinüzoidlerini döşeyen Kupffer hücreleri. Hint mürekkebi parçacıklarının Kupffer hücre sitoplazmasına fagositozu gösterilmiştir.

olarak tahrip edilmedikleri takdirde lenfe girerler ve lenf damarları yolu ile lenfatik akım boyunca aralıklı yerleşmiş bulunan lenf düğümlerine doğru taşınırlar. Yabancı parçacıklar, lenf düğümlerinde sinüslerin ağsı yapısında bulunan *doku makrofajları* tarafından tutulurlar.

Şekil 34-3, lenf düğümünün genel yapısını göstermektedir. Lenf, lenf düğümünün kapsülünden *aferent lenfatiklerle* girer; ardından *düğümün medüller sinüslerine* doğru akar ve son olarak *hilustan* geçerek *eferent lenfatiklere* girer, sonuçta venöz kana boşalır.

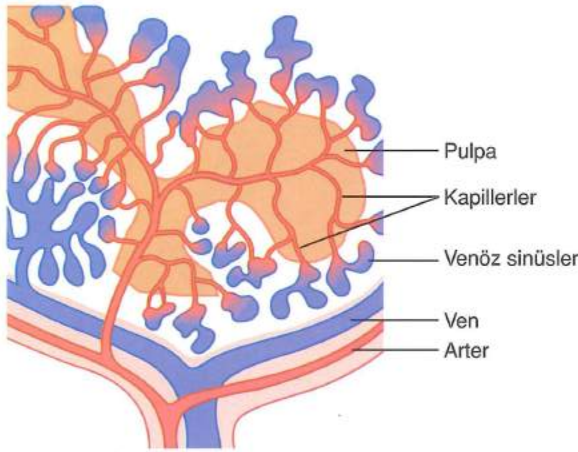
Lenf sinüsleri çok sayıda makrofaj ile kaplıdır ve eğer herhangi bir parçacık lenf yoluyla sinüslere girerse makrofajlar onu fagosite eder ve vücuda yayılımını önler.

Akciğerlerdeki Alveol Makrofajları. Yayılımcı organizmaların vücuda sıklıkla girdiği bir diğer yol da akciğerlerdir. Alveol duvarının yapısında çok sayıda doku makrofajları bulunur. Bunlar alveollere tutunmaya başlayan parçacıkları fagosite edebilirler. Eğer bunlar sindirilebilir parçacıklar ise makrofajlar bunları sindirir ve sindirim ürünlerini lenf içine serbestlerler. Eğer parçacık sindirilebilir değilse, makrofajlar -eğer mümkünse- yavaşça eritilene kadar parçacık etrafında sıklıkla bir "dev hücre" kapsülü oluştururlar. Bu tarz kapsüller sıklıkla tüberküloz basili, silisyum toz parçacıkları ve hatta karbon parçacıkları etrafında oluşur.

Karaciğer Sinüzoidlerindeki Makrofajlar (Kupffer Hücreleri). Bakterilerin vücuda yayılmasında bir diğer yol da sindirim kanalıdır. Sindirilen besinlerdeki çok sayıda bakteri sıklıkla sindirim sistemi mukozasından portal kana girer. Bu kan, genel dolaşıma katılmadan önce, karaciğer sinüzoidlerinden geçer. Sinüzoidler **Şekil 34-4**'de görüldüğü gibi *Kupffer hücreleri* denilen doku makrofajları ile kaplıdır. Bu hücreler o denli etkin bir parçacık süzme sistemi oluştururlar ki, sindirim kanalındaki bakterilerin hemen hemen hiç biri portal kandan genel sistemik dolaşıma geçemez. Gerçekten de, Kupffer hücrelerinin yaptığı fagositozun hareketli resimleri bir bakterinin, 1/100 saniyeden daha kısa süre içinde fagosite olduğunu göstermektedir.

Dalak ve Kemik İliği Makrofajları. Eğer yayılımcı organizma genel dolaşıma girmeyi başarırsa, burada doku makrofaj sistemi savunmasının diğer savunma hatları, özellikle dalak ve kemik iliği makrofajları ile karşılaşır. Her iki dokuda da makrofajlar bu iki organın retiküler ağına tutunmuşlardır ve yabancı parçacıklarla temasa geçtiklerinde onları fagosite ederler.

Dalak, doku aralıklarında lenf yerine kanın akması dışında lenf düğümlerine benzer. **Şekil 34-5,** dalak dokusunun küçük periferik bir parçasını göstermektedir. Küçük bir arterin dalak kapsülünden geçerek *dalak pulpasına* girdiğine ve küçük kapillerlerde sonlandığına dikkat ediniz. Kapillerler ileri derecede porludur; tüm kanın kapillerlerden *kırmızı pulpa kordonlarına* geçmesine izin verirler. Kan daha sonra bu kordonların trabekül ağından *sıkışarak* geçer ve sonuçta *venöz sinüslerin* endotel duvarlarından geçerek sistemik dolaşıma döner. Kırmızı pulpanın trabeküllerinde çok sayıda makrofaj bulunur. Venöz sinüslerde de makrofaj boldur. Kanın, kırmızı pulpa kordonları arasındaki bu geçişi, özellikle yaşlı ve anormal alyuvarlar dahil olmak üzere kandaki istenmeyen kalıntıların fagositozu için eşsiz bir olanak sağlar.



Şekil 34-5. Dalağın işlevsel yapıları.

İNFLAMASYON: NÖTROFİL VE MAKROFAJLARIN ROLÜ

İNFLAMASYON

Bakteri, travma, kimyasal maddeler, sıcaklık veya herhangi diğer bir olay nedeniyle, doku hasarı olduğunda, hasarlı dokudan çok sayıda madde serbestlenir ve çevredeki hasarlanmamış dokuda çarpıcı ikincil değişikliklere neden olur. Tüm bu doku değişiklikleri kompleksine *inflamasyon* denir.

İnflamasyonun özellikleri: (1) yerel kan damarlarında vazodilatasyona bağlı yerel kan akımı artışı, (2) kapiller geçirgenliğin artması ile büyük miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması, (3) sıklıkla interstisyel aralıktaki sıvının kapillerlerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle pıhtılaşması, (4) çok sayıda granülosit ve monositin dokuya göçü ve (5) doku hücrelerinin şişmesidir. Bu tepkimelere neden olan birçok doku ürünlerinden bazıları *histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandinler, kompleman sisteminin çeşitli farklı reaksiyon ürünleri* (Bölüm 35'de tanımlanmıştır), *kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri* ve duyarlı T hücreleri (Bölüm 35'de tartışıldığı gibi bağışıklık sisteminin bir kısmını oluşturur) tarafından serbestlenen *lenfokin* diye adlandırılan çeşitli maddelerdir. Bu maddelerin çoğu, makrofaj sistemini kuvvetle aktive eder ve birkaç saat içinde, makrofajlar zarar görmüş dokuyu ortadan kaldırmaya başlar. Ancak, bazen makrofajlar halen canlı olan doku hücrelerine de zarar verirler.

İnflamasyonun "Duvar Örme" Etkisi. İnflamasyonun ilk sonuçlarından biri, hasarlı alan ile diğer doku arasında "duvar örmesi"dir. İnflamasyonlu alandaki doku aralıkları ve lenfatikler fibrinojen pıhtısı ile engellenir ve bir süre sonra sıvı aralıklardan güçlükle akar. Bu duvar örme olayı bakteri veya toksik ürünlerin yayılımını geciktirir.

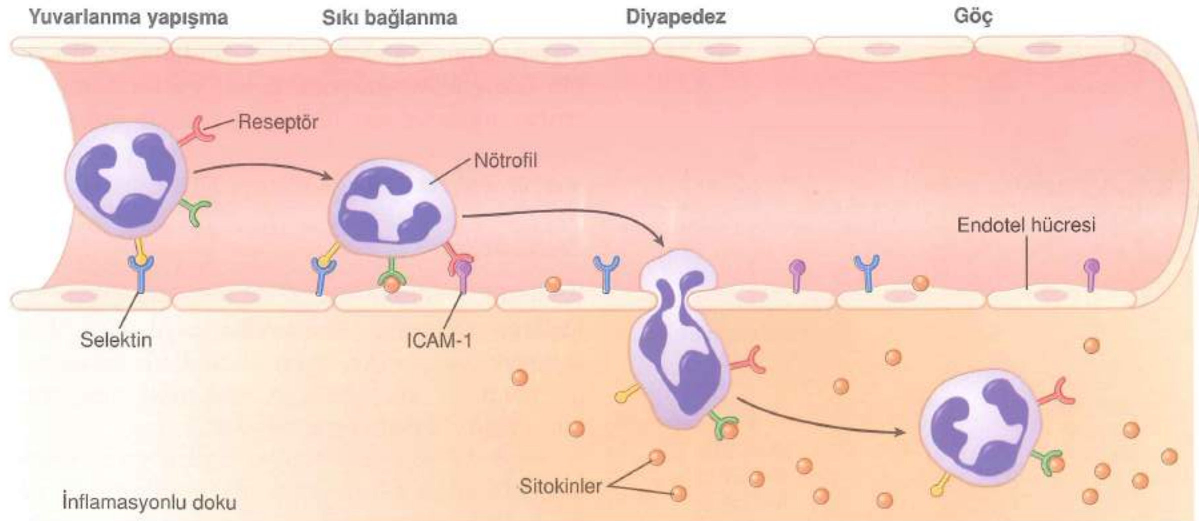
İnflamatuvar olayın şiddeti genellikle doku hasarının derecesi ile orantılıdır. Örneğin, *stafilokoklar* dokulara yayıldıklarında aşırı derecede öldürücü hücresel toksinler serbestlerler. Sonuçta inflamasyon hızlı gelişir. Gerçekten de, inflamasyon stafilokokun kendisinin çoğalma ve yayılma hızından çok daha hızlı gelişir. Bu nedenle, yerel stafilokok enfeksiyonlarında duvar hızla örülür ve vücuda yayılımı engellenir. Buna karşılık, streptotoklar bu kadar şiddetli yerel doku hasarına neden olmazlar. Bu nedenle, duvar örme olayı saatleri aşan sürelerde yavaş gelişirken, streptokoklar çoğalır ve yayılır. Sonuç olarak, stafilokoklar dokulara daha fazla hasar verici oldukları halde streptokokların vücuda yayılım ve ölüme yol açma eğilimleri çok daha fazladır.

İNFLAMASYON SIRASINDA MAKROFAJ VE NÖTROFİLLERİN YANITLARI

Doku Makrofajları Enfeksiyona Karşı İlk Savunma Hattını Oluştururlar. İnflamasyon başladıktan sonra, dakikalar içinde dokuda var olan makrofajlar deri altı dokularındaki histiyositler, akciğerdeki alveol makrofajları, beyindeki mikrogliyalar ve diğerleri hemen fagositik etkinliklerine başlarlar. İnflamasyon veya enfeksiyon ürünleri ile uyarıldıklarında ilk etki bu hücrelerin hızla genişlemeleridir. Daha sonra, sabit olan makrofajların çoğu bağlantılarından ayrılarak hareketli hale gelirler ve ilk birkaç saat içinde enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Bu erken hareketlenen makrofajların sayıları genellikle çok fazla değildir, fakat yaşam kurtarıcıdırlar.

İnflamasyon Alanına Nötrofil Yayılımı İkinci Savunma Hattıdır. İnflamasyon başladıktan sonraki ilk saat içinde veya daha sonra çok sayıda nötrofil kandan inflamasyon alanına doğru yayılmaya başlar. Bu yayılımı inflamasyonlu dokuda oluşan ve aşağıdaki reaksiyonları başlatan inflamatuvar sitokinler (örneğin, tümör nekroz faktörü ve interlökin-1) ve diğer biyokimyasal ürünler sağlar:

1. Kapiller ve venüllerin endotel hücre yüzeyinde *selektinler ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)* gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa yol açarlar. Bu adezyon molekülleri nötrofil üzerindeki tamamlayıcı *integrin* molekülleri ile reaksiyona girerek nötrofillerin inflamasyon alanındaki kapiller ve venül duvarına yapışmasını sağlarlar. *Marjinasyon* adı verilen bu etki **Şekil 34-2**'de ve **Şekil 34-6**'da daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir.
2. Kapillerlerin ve küçük venüllerin endotel hücrelerinin arasındaki hücrelerarası bağlantıları zayıflatarak nötrofillerin kandan doğrudan doku aralıklarına *diyapedez* ile geçmesine yetecek büyüklükte açıklıklar oluştururlar.



Şekil 34-6. Nötrofillerin kandan inflamasyonlu dokuya göçü. Sitokinler ve dokunun diğer biyokimyasal ürünleri, endotel hücre yüzeyinde selektin ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (*ICAM-1*) ekspresyonunda artışa yol açarlar. Bu adezyon molekülleri nötrofil üzerindeki tamamlayıcı molekül/reseptöre bağlanarak nötrofilin kapiller veya venül duvarına yapışmasına neden olur. Daha sonra nötrofil diyapedez ile damar duvarından dokunun hasarlı bölgesine göç eder.

3. Ardından daha önce açıklandığı gibi, nötrofillerin hasarlı bölgeye *kemotaksisine* neden olurlar.

Böylece doku hasarının başlamasından sonra birkaç saat içinde alan nötrofillerle dolar. Nötroflller olgun hücreler oldukları için, derhal bakterileri öldürüp yabancı oluşumları uzaklaştırıcı temizlik işlevlerine başlamaya hazırdırlar.

Kandaki Nötrofil Sayısında Akut Artış-"Nötrofili". Akut, ciddi inflamasyon başladıktan sonra, birkaç saat içinde kandaki nötrofilllerin sayısı da dört-beş misli artarak, normalde mikrolitrede 4000-5000 iken, 15.000-25.000'e çıkarlar. Bu duruma *nötrofili* denir ve kandaki nötrofil sayısının artması anlamındadır. Nötrofili, kana geçen inflamasyon ürünlerinin kemik iliğine taşınması ve iliğin depo nötrofillerini etkileyerek, onları hareketli hale getirip dolaşan kana katılmasını sağlaması sonucu ortaya çıkar. Bu da inflamasyonlu doku bölgesinde daha çok sayıda nötrofil bulunmasına neden olur.

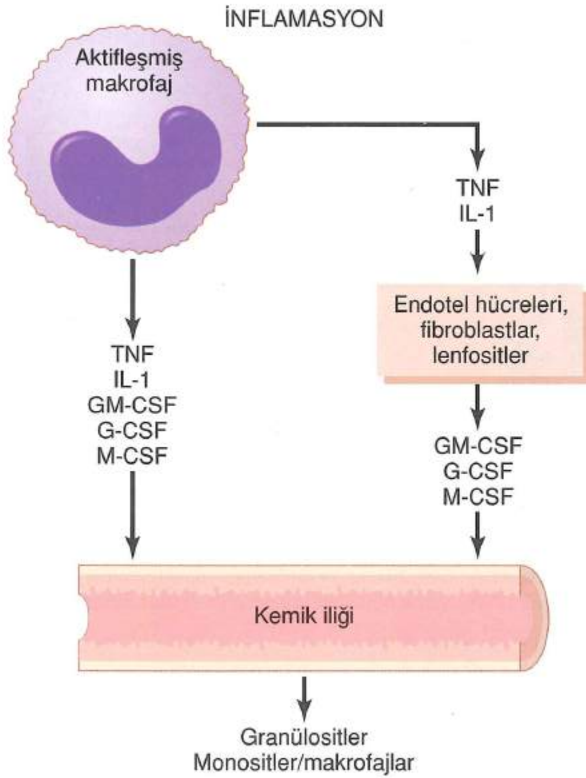
Üçüncü Savunma Hattı Olarak İnflamasyonlu Dokuya İkinci Makrofaj Yayılımı. Nötrofillerin yayılımı ile birlikte monositler de kandan inflamasyonlu dokuya göç eder ve genişleyerek makrofaj haline gelirler. Ancak, dolaşan kandaki monosit sayısı düşüktür, ayrıca kemik iliğindeki monositlerin depo havuzu, nötrofillerinkinden daha azdır. Bu yüzden inflamasyonlu doku bölgesinde makrofajların yerleşmesi, nötrofillerden biraz daha yavaştır, etkin olmaları için günler gereklidir. Ayrıca inflamasyonlu dokuya yayıldıktan sonra bile monositler hala olgunlaşmamış hücrelerdir; daha büyük çapa ulaşıncaya kadar şişmeleri ve aşırı miktarda lizozom geliştirmeleri için 8 saat veya daha uzun süre gereklidir. Ancak bundan sonra fagositoz için *doku makrofajlarının* tam yetkinliğini kazanırlar. Daha sonra açıklanacağı gibi, kemik iliğinde yeni monosit üretimi artınca doku makrofajları, günler veya haftalar sonra inflamasyonlu alandaki en baskın fagositik hücre haline gelirler.

Daha önce işaret edildiği gibi, makrofajlar nötrofillere oranla daha fazla bakteriyi (yaklaşık beş katı) ve daha büyük partikülleri, hatta nötrofillerin kendilerini ve büyük miktarda ölü dokuyu fagosite edebilirler. Ayrıca makrofajlar, Bölüm 35'de tartışıldığı gibi antikorların gelişiminin başlamasında önemli rol oynarlar.

Dördüncü Savunma Hattı Olarak Kemik İliğinde Granülosit ve Monosit Yapımının Artması. Dördüncü savunma hattı, kemik iliğinde hem granülositlerin, hem de monositlerin yapımının artmasıdır. Bu, iliğin granülositik ve monositik öncü hücrelerinin uyarılması ile olur. Ancak yeni oluşan granülosit ve monositlerin iliği terk edecek evreye gelmeleri 3-4 gün sürer. Eğer inflamasyonlu dokudaki uyaran devam ederse, kemik iliği bu hücreleri aylarca hatta yıllarca aşırı miktarda, bazen normalin 20-50 katı oranında üretmeye devam edebilir.

Makrofaj ve Nötrofil Yanıtlarının Geribildirim Kontrolü

İnflamasyona makrofaj yanıtının kontrolünde iki düzineden fazla faktör işe karışmakla birlikte bunlardan beş tanesinin baskın rol oynadığına inanılmaktadır. **Şekil 34-7**'de görüldüğü gibi bunlar: (1) *tümör nekroz faktörü*



Şekil 34-7. İnflamasyonlu dokudaki aktifleşmiş makrofajlardan serbestlenen çeşitli büyüme faktörlerine cevap olarak granülositler ve monosit-makrofajların kemik iliğinde üretiminin kontrolü. (TNF, tümör nekroz faktörü; IL-1, interlökin-1; GM-CSF, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör; G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör; M-CSF, monosit koloni uyarıcı faktör).

(TNF), (2) *interlökin-1* (IL-1), (3) *granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör* (GM-CSF), (4) *granülosit koloni uyarıcı faktör* (G-CSF) ve (5) *monosit koloni uyarıcı faktör* (M-CSF)'dür. Bu faktörler inflamasyonlu dokudaki aktifleşmiş makrofaj hücreleri tarafından ve daha az miktarda da inflamasyonlu dokudaki diğer hücreler tarafından oluşturulur.

Granülosit ve monositlerin kemik iliğinde üretiminin artmasının başlıca nedeni üç koloni-uyarıcı faktördür. Bunlardan biri olan GM-CSF, hem granülosit, hem de monosit üretimini uyarırken, diğer ikisi, G-CSF ve M-CSF sırasıyla granülosit ve monosit yapımını uyarır. TNF, IL-1 ve koloni-uyarıcı faktörlerin bileşimi, doku inflamasyonu ile başlayan ve çok sayıda koruyucu akyuvarların oluşumu ile devam eden ve inflamasyon nedenini uzaklaştırmaya yarayan güçlü bir geribildirim mekanizması sağlar.

İrin Oluşumu

Nötrofiller ve makrofajlar çok sayıda bakteri ve nekrotik dokuyu yuttuklarında, sonuçta, nötrofillerin tamamı ve makrofajların bır kısmı ölür. Günler sonra, inflamasyonlu dokuda, içinde değişen miktarlarda nekrotik doku parçaları, ölü nötrofiller, ölü makrofajlar ve doku sıvısı bulunduran bir boşluk oluşur. Bu karışım genellikle *irin* olarak bilinir. Enfeksiyon baskılandıktan sonra, irindeki ölü hücreler ve nekrotik doku, günler içinde giderek otolize uğrar ve son ürünler genellikle doku hasarının belirtilerinin çoğu kayboluncaya kadar, çevredeki dokulara ve lenfe emilir.

Eozinofiller

Eozinofiller normalde kandaki tüm lökositlerin yüzde 2 kadarını oluşturur. Eozinofiller zayıf fagositlerdir ve kemotaksis gösterirler; fakat nötrofillerle kıyaslandığında eozinofillerin sık görülen enfeksiyon tiplerine karşı korunmada önemleri kuşkuludur.

Diğer yandan, eozinofiller parazit enfeksiyonu olan kişilerde sıklıkla çok miktarda üretilirler ve parazitli dokulara fazla sayılarda göçerler. Parazitlerin çoğu eozinofiller veya diğer fagositik hücreler tarafından fagosite edilemeyecek kadar büyük olmalarına rağmen eozinofiller özel yüzey molekülleri yoluyla parazitlere tutunurlar ve birçoğunu öldüren maddeleri serbestlerler. Örneğin, dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biri olan *şistozomiyazis*, Asya, Afrika ve Güney Amerika'nın gelişmekte olan bazı ülkelerinde nüfusun üçte birinde bulunan bir parazit enfeksiyonudur ve parazit vücudun herhangi bir bölgesine yayılabilir. Eozinofiller kendilerini parazitin genç şekillerine bağlarlar ve çoğunu öldürürler. Bunu çeşitli yollarla yaparlar: (1) modifiye lizozomlar olan granüllerinden hidrolitik enzimleri serbestleyerek, (2) olasılıkla, özellikle parazitler için öldürücü olan oksijenin yüksek derecede reaktif şekillerini serbestleyerek ve (3) granüllerinden, *ana temel protein* olarak adlandırılan yüksek derecede larvasidal bir polipeptidi serbestleyerek.

Eozinofiliye neden olan bir diğer paraziter hastalık, dünyada az alanda görülen *trişinozdur.* Bu hastalık pişmemiş enfekte domuz eti yenildikten sonra *Trişinella* paraziti ("domuz kurdu") nin kaslara yayılması sonucu oluşur.

Eozinofiller özellikle alerjik reaksiyonların olduğu dokularda, örneğin astımlı kişilerde akciğerlerin peribronşiyal dokularında ve alerjik cilt reaksiyonlarından sonra deride toplanma eğilimindedirler. Bunun nedeni, kısmen bir sonraki paragrafta tartışacağımız gibi çok sayıda mast hücresi ve bazofillerin alerjik reaksiyonlara katılmalarıdır. Mast hücreleri ve bazofiller, eozinofillerin inflamasyonlu alerjik dokuya göç etmesine neden olan *eozinofil kemotaktik faktörü* serbestlerler. Eozinofillerin, mast hücreleri ve bazofillerden serbestlenen inflamasyonu uyarıcı maddelerin bir kısmını detoksifiye ettiğine inanılır ve olasılıkla alerjen-antikor kompleksini yıkar, fagosite eder ve böylece yerel inflamatuvar sürecin yayılmasını önlerler.

BAZOFİLLER

Dolaşan kandaki bazofiller, vücuttaki kapillerlerin çoğunun hemen dışında yerleşik büyük doku *mast*

hücrelerine benzer. Hem bazofiller, hem de mast hücreleri kana *heparin* serbestlerler. Heparin kan pıhtılaşmasını önleyen bir maddedir.

Mast hücreleri ve bazofillerden, *histamin* ve az miktarda *bradikinin* ve *serotonin* de serbestlenir. Aslında inflamasyon sırasında bu maddeleri serbestleyen başlıca hücreler inflamasyonlu dokudaki mast hücreleridir.

Mast hücreleri ve bazofiller alerjik reaksiyonların bazı tiplerinde çok önemli rol oynarlar. Çünkü alerjik reaksiyona sebep olan antikor tipi olan immünglobulin E (IgE) tipi mast hücreleri ve bazofillere özel tutunma eğilimindedir. Daha sonra, IgE antikoru için özgül antijen, antikor ile tepkimeye girdiğinde, antijenin antikora bağlanması mast hücresi veya bazofilde yırtılmaya neden olur ve çok büyük miktarlarda *histamin, bradikinin, serotonin, heparin, anaflaksinin yavaş tepkiyen maddesi (üç lökotrien kompleksi)* ve birkaç *lizozomal enzim* serbestlenir. Bunlar yerel vasküler ve doku reaksiyonlarına yol açarak çoğuna olmasa da, pek çok alerjik belirtiye neden olurlar. Bu reaksiyonlar ayrıntılarıyla Bölüm 35'de tartışılmıştır.

LÖKOPENİ

Lökopeni olarak bilinen ve nadiren ortaya çıkan klinik durumda, kemik iliği çok az sayıda akyuvar üreterek, vücudu çeşitli bakterilere ve dokuları istila edebilen diğer etkenlere karşı korunmasız bırakır.

Normalde, insan vücudu birçok bakteri ile simbiyoz halinde yaşar; çünkü vücudun bütün müköz zarları sürekli olarak çok sayıda bakteri ile karşılaşır. Ağızda hemen daima, çeşitli spiroket, pnömokok ve streptokok türü bakteriler bulunur ve aynı bakteriler, daha az miktarda tüm solunum yollarında vardır. Sindirim kanalının son bölümü özellikle kolon basili ile doludur. Hatta gözlerin yüzeyinde, üretra ve vajinada daima bakteriler bulunabilir. Akyuvar sayısındaki herhangi bir azalma, zaten var olan bakterilerin derhal komşu dokulara yayılmasına yol açar.

Kemik iliği akyuvar yapımını durdurduktan iki gün sonra ağız ve kalın bağırsakta ülserler görülebilir veya kişide ağır solunum enfeksiyonları gelişir. Ülserlerdeki bakteriler hızla çevre dokulara ve kana yayılırlar. Tedavi edilmezse, akut toplam lökopeninin başlamasından bir haftadan az bir süre sonra sıklıkla ölüm gerçekleşir.

Vücudun x-ışınları veya gama ışınları ile radyasyona maruz kalma veya benzen ya da antrasen çekirdekleri içeren kimyasal maddeler ve ilaçlarla karşılaşma, kemik iliği aplazisine neden olur. Aslında yaygın ilaçların bazıları örneğin kloramfenikol (bir antibiyotik), tiyourasil (tirotoksikoz tedavisinde kullanılır) ve hatta çeşitli barbitürat hipnotikler, çok ender durumlarda lökopeniye neden olurlar; sonuçta bu hastalığın tüm enfeksiyon aşamaları gelişir.

Kemik iliğinin ılımlı radyasyon hasarından sonra, bazı kök hücreler, miyeloblastlar ve hemositoblastlar genellikle ilikte zedelenmeden kalırlar ve yeterli zaman sağlandığında kemik iliğini yenileme yeteneğindedirler. Transfüzyona ilaveten enfeksiyonları engelleyen antibiyotikler ve diğer ilaçlarla uygun şekilde tedavi edilen hastada, genellikle birkaç hafta ile birkaç ay içinde kan hücreleri konsantrasyonunu normale getirecek düzeyde kemik iliği gelişir.

LÖSEMİLER

Akyuvarların kontrolsüz üretimi, bir miyeloid ya da lenfoid hücrenin kanseröz bir mutasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durum genellikle, dolaşan kanda anormal akyuvar sayısının çok artması ile karakterize *lösemiye* neden olur.

İki Genel Lösemi Tipi: Lenfositik ve Miyeloid Lösemi. Lenfositik lösemiler, lenfoid hücrelerin kanseröz üretimi nedeniyle olur. Genellikle bir lenf düğümü veya diğer lenfositik dokularda başlar ve vücudun diğer bölgelerine yayılır. İkinci lösemi tipi olan miyeloid lösemi, kemik iliğindeki genç miyeloid hücrelerin kanseröz üretimi ile başlar ve sonra tüm vücuda yayılır. Böylece akyuvarlar çeşitli medulla dışı organlarda özellikle de lenf düğümleri, dalak ve karaciğerde üretilir.

Miyeloid lösemide, kanseröz süreç ara sıra, kısmen farklılaşmış hücreler üretir ve bunlar *nötrofilik lösemi, eozinofilik lösemi, bazofilik lösemi* veya *monositik lösemi* diye adlandırılabilen durumlara yol açarlar. Ancak daha sıklıkla lösemi hücreleri şekilsiz, farklılaşmamış ve normal akyuvarların hiçbirine benzemeyen türdendir. Genellikle daha az farklılaşmış hücreler daha *akut* lösemiye neden olur ve eğer tedavi edilmezse genellikle birkaç ay içinde ölüme yol açar. Daha iyi farklılaşmış hücrelerde süreç oldukça *kronik* olabilir, bazen 10-20 yıla kadar yavaş yavaş gelişir. Lösemik hücreler, özellikle çok farklılaşmış hücreler, akyuvarların enfeksiyonlara karşı genel koruma sağlayıcı işlevinden yoksundurlar.

LÖSEMİNİN VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Löseminin ilk etkisi, lösemik hücrelerin vücudun anormal alanlarındaki metastatik büyümesidir. Kemik iliğindeki lösemik hücreler hızla çoğalarak çevredeki kemiğe hızla yayılırlar, ağrıya ve sonunda kemiklerin kolayca kırılmalarına neden olurlar.

Hemen hemen tüm lösemiler, löseminin kemik iliği veya lenf düğümlerinden kaynaklanmasına bakılmaksızın sonunda dalak, lenf düğümleri, karaciğer ve diğer damar bölgelerine yayılırlar. Löseminin genel etkileri, enfeksiyon gelişimi, ağır anemi ve trombositopeni (trombositlerin eksikliği)'ye bağlı kanama eğilimidir. Bu etkiler,

normal kemik iliği ve lenfoid hücrelerin işlevsiz lösemik hücreler ile yer değiştirmesi sonucudur.

Son olarak, löseminin vücuttaki belki de en önemli etkisi, büyüyen kanserli hücreler tarafından metabolik maddelerin aşırı kullanımıdır. Lösemik doku yeni hücreleri o kadar hızlı üretir ki, vücut depolarında besin maddelerine, özgül amino asitlere ve vitaminlere gereksinim çok artar. Buna bağlı olarak, hastanın enerjisi çok azalır ve amino asitlerin aşırı kullanımı, vücudun normal protein dokularının hızla azalmasına neden olur. Böylece lösemik doku büyürken, diğer dokular gerilemeye başlar. Metabolik açlık yeterince uzun sürdükten sonra, tek başına ölüm nedeni olmaya yeterlidir.

Kaynaklar

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. Science 304:1014, 2004.

Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R: Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Invest 122:3432, 2012.

Herter J, Zarbock A: Integrin regulation during leukocyte recruitment. J Immunol 190:4451, 2013.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, Grinstein S: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis. Physiology (Bethesda) 22:366, 2007.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 381:1943, 2013.

Jenne CN, Kubes P: Immune surveillance by the liver. Nat Immunol 14:996, 2013.

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol 13:159, 2013.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing. Nat Rev Immunol 3:822, 2003.

Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. Nature 454:428, 2008.

Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L: Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. Physiol Rev 92:739, 2012.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev 84:579, 2004.

Pittman K, Kubes P: Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. J Innate Immun 5:315, 2013.

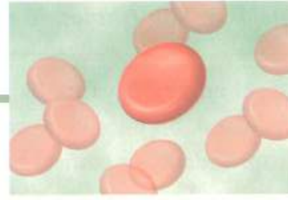
Poon IK, Lucas CD, Rossi AG, Ravichandran KS: Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. Nat Rev Immunol 14:166, 2014.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. Nat Immunol 9:981, 2008.

Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology. J Clin Invest 118:3564, 2008.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business. Science 304:1123, 2004.



BÖLÜM 35

ÜNİTE VI

Vücudun Enfeksiyona Direnci: II. Bağışıklık, Doğal Bağışıklık ve Alerji

İnsan vücudu doku ve organlarına zarar verebilecek hemen her türde organizma ve toksine karşı direnç gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik *bağışıklık (immünite)* adını alır. Bağışıklığın büyük bölümü vücudun ancak bir bakteri, virüs ya da toksinle karşılaşmasından sonra çoğunlukla haftalar ya da aylar içinde geliştirdiği *edinsel bağışıklıktır.* Diğer bir bölüm bağışıklık ise, hastalık oluşturan organizmalara yönelik özgül bir süreçten çok genel özelliklerin sonucudur. Bu tip bağışıklık *doğal bağışıklık* adını alır ve aşağıdaki süreçleri kapsar:

1. Bakteri ve diğer saldırganların kan akyuvarları ve doku makrofaj sistemi hücreleri tarafından fagosite edilmesi (Bölüm 34'de açıklanmıştır).
2. Ağız yoluyla alınan organizmaların mide asit salgısı ve sindirim enzimleri ile parçalanması.
3. Derinin saldırgan organizmaların istilasına karşı direnci.
4. Kanda yabancı organizma ve toksinlere bağlanıp tahrip eden kimyasal aracıların bulunması. Bu aracıların bazıları (1) bakterilere saldırıp onların parçalanmalarına neden olan mukolitik polisakkarit yapıdaki *lizozim;* (2) bazı gram-pozitif bakterilerle etkileşen ya da onları inaktif hale getiren *bazik polipeptitler,* (3) daha sonra anlatılacak olan ve bakterileri haraplamak üzere çeşitli yollarla aktiflenebilen 20 kadar proteinin oluşturduğu *kompleman kompleksi* ve (4) yabancı hücre, tümör hücresi ve hatta bazı enfekte olmuş hücreleri tanıyıp öldürme yeteneği olan *doğal öldürücü lenfositlerdir.*

Bu doğal bağışıklık insan vücudunu hayvanların bazı paralitik viral enfeksiyonlarına, domuz kolerası, sığır vebası ve enfekte köpeklerin çoğunu öldüren gençlik hastalığı gibi hastalıklara karşı dirençli kılar. Diğer yandan, daha aşağı gelişme aşamasındaki birçok hayvan ise insan için hasar verici ve hatta öldürücü olabilen poliyomiyelit, kabakulak, insan kolerası, kızamık ve sifiliz gibi hastalıklara karşı dirençli hatta bağışıktırlar.

EDİNSEL (KAZANILMIŞ) BAĞIŞIKLIK

Doğal bağışıklık yanında, insan vücudu öldürücü bakteriler, virüsler, toksinler ve hatta diğer hayvanların yabancı dokularına karşı çok güçlü özgül bağışıklık geliştirme yeteneğine sahiptir. Buna *edinsel* veya *kazanılmış bağışıklık* denir. Edinsel bağışıklık özgül organizmalara ve toksinlere saldırıp yok eden antikorları ve/veya aktif lenfositleri üreten özel bir bağışıklık sistemi tarafından sağlanır. Bu bölümde kazanılan bağışıklık mekanizmaları ve bunlarla ilişkili reaksiyonlar (özellikle alerjik reaksiyonlar) ele alınacaktır.

Edinsel bağışıklık sıklıkla çok güçlü korunma sağlar. Örneğin, botulinumun paralitik toksini veya tetanusun tetani yapıcı toksini gibi bazı toksinlerin öldürücü miktarının 100.000 katına karşı korunmak bağışıklık ile olanaklı olmaktadır. Bu bölümde ele alınacağı gibi, aşılama olarak bilinen *bağışıklama* işleminin insanların hastalık ve toksinlere karşı korunmasındaki önemi de bu nedenledir.

EDİNSEL BAĞIŞIKLIĞIN TEMEL TİPLERİ—HÜMORAL VE HÜCRE-ARACILI

Vücutta birbiriyle yakından ilişkili iki tür edinsel bağışıklık gelişir. Bunlardan birinde, vücut saldırgana karşı globulin yapısında, plazmada dolaşan antikorlar geliştirir. Bu tip bağışıklık *hümoral bağışıklık* ya da *B-hücre bağışıklığı* (antikorları B lenfositleri ürettikleri için) adını alır. İkinci tip edinsel bağışıklık ise, çok sayıda *aktif T lenfositinin* oluşumu ile geliştirilir. Bu özgül lenfositler özellikle yabancı saldırganı lenf düğümünde yok etmeye yönelik olarak güçlüdür. Bu tip bağışıklık *hücresel bağışıklık* ya da *T hücre aracılı bağışıklık* (aktif lenfositler T lenfositleri olduğu için) adını alır. Hemen ileride göreceğimiz gibi, antikorlar ve aktif lenfositler vücutta lenfoid dokuda üretilir. Önce *antijen* ile uyarılan bağışıklık yanıtı sürecinin başlangıcı ele alınacaktır.

EDİNSEL BAĞIŞIKLIĞIN HER İKİ TÜRÜ DE ANTİJENLER TARAFINDAN BAŞLATILIR

Edinsel bağışıklık yabancı organizma ya da toksinle karşılaşmadan önce gelişmediğine göre vücudun ilk saldırıyı algılayabilen mekanizmaları bulunmalıdır. Her toksin ya

da her organizma kendisine özgül en az bir ya da daha çok kimyasal bileşik taşır. Genel olarak bu bileşikler protein ya da büyük polisakkarit yapısındadır ve edinsel bağışıklığı bu yapı taşları başlatır. Bu maddeler *antijen* adını alır (*anti*kor *jen*eratörü).

Bir maddenin antijenik olabilmesi için genellikle yüksek molekül ağırlıklı, 8000 veya daha fazla ağırlıklı olması gerekir. Ayrıca antijenik olma özelliği büyük bir molekülün yüzeyinde düzenli olarak tekrarlanan ve *epitop* adı verilen molekül gruplarının bulunmasına bağlıdır. Protein ve büyük polisakkaritlerin kimyasal özellikleri bu tip grupların varlığını göstermekte ve bu stereokimyasal özellik her iki grubun kuvvetli antijenik özelliğini açıklamaktadır.

LENFOSİTLER EDİNSEL BAĞIŞIKLIKTAN SORUMLUDUR

Edinsel bağışıklık vücut lenfositlerinin ürünüdür. Lenfositlerin genetik nedenlere bağlı eksikliğinde, radyasyon ya da kimyasallarla haraplanmasında edinsel bağışıklık gelişemez. Bu tür bir bozukluğu olan bir bebek yoğun tedavi almazsa doğumu izleyen günlerde ağır bakteriyel enfeksiyonlarla kaybedilir. Dolayısıyla, lenfositler insanın hayatta kalması için mutlaka gereklidir.

Lenfositlerin çok büyük bir miktarı lenf düğümlerinde yer alır; ancak bir kısmı da dalak, gastrointestinal kanalın submukoza tabakası, timus ve kemik iliği gibi özelleşmiş lenfoid dokularda bulunur. Lenfoid doku vücutta, saldırgan organizma ya da toksinin henüz daha fazla yayılmadan yakalanmasını sağlayacak şekilde dağılmıştır.

Çoğu durumda, saldırgan ajan önce doku sıvılarına geçer; daha sonra lenfatik damarlar aracılığıyla lenf düğümlerine ve diğer lenfoid dokulara taşınır. Örneğin, gastro-intestinal duvarın lenfoid dokusu bağırsak yoluyla giren antijenleri karşılar. Boğaz ve farinks bölgesi lenfoid dokusu (bademcikler ve adenoidler) üst solunum yolu ile giren antijenleri yakalayabilecek şekilde yer alır. Lenf düğümlerindeki lenfoid doku vücudun perifer dokularından giren antijenleri karşılar. Dalak, timus ve kemik iliği ise dolaşan kana ulaşan antijenik ajanların yakalanmasında önemli rol almaktadır.

"Hücre-Aracılı" Bağışıklık ve "Hümoral Bağışıklık" T ve B Lenfositleri ile Geliştirilir. Normal lenfoid dokunun lenfositleri mikroskopta incelendiğinde birbirine benzer görünse de aslında bu hücreler iki ana gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan biri olan *T lenfositleri* "hücre aracılı bağışıklığı" sağlayacak olan aktif lenfositlerin oluşumundan sorumlu iken, diğer grup olan *B lenfositleri* ise "hümoral" bağışıklığı sağlayan antikorların yapımından sorumludur.

Her iki tip lenfosit embriyoda *pluripotent hematopoietik kök hücreden* kaynaklanarak farklılaşır ve önce en önemli ürünü olarak *ortak lenfoid öncül hücreyi* oluşturur. Bu şekilde oluşan olgun lenfositlerin büyük çoğunluğu sonuç olarak lenfoid dokuya yerleşir. Ancak bu aşamadan önce farklılaşmalarını tamamlamak ya da "ön işlenmeden" geçmek üzere farklı yollar izlerler.

Lenfoid öncül hücrelerden aktif T lenfositlerini oluşturacak olanlar önce timus bezine göç eder ve bu organda işlenirler. Bu nedenle, "T" lenfositleri adını alan bu lenfositler hücresel (hücre aracılı) bağışıklıktan sorumludur.

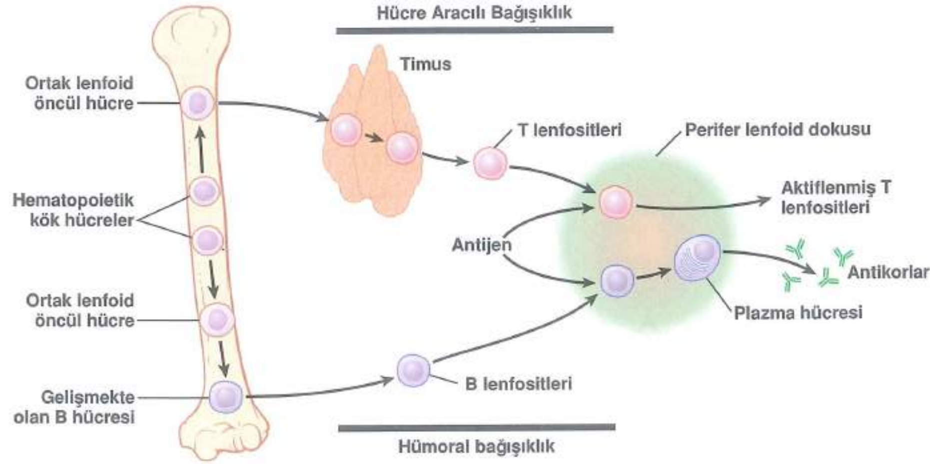
Lenfositlerin antikor yapımını üstlenen B lenfositleri grubu ise, fetal yaşamın orta döneminde karaciğerde, geç fetal dönem ve doğum sonrasında ise kemik iliğinde işlenir. Bu hücre grubu önce kuşlarda keşfedilmiş ve kuşların özel bir ön-işleme organı olan *bursa Fabricius* adlı yapıda işlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle, bu hücre grubu "B" lenfositleri olarak adlandırılır ve hümoral bağışıklıktan sorumludur. **Şekil 35-1**, her iki lenfosit sisteminde sırasıyla, (1) aktif T lenfositi ve (2) antikor oluşumunu göstermektedir.

T VE B LENFOSİTLERİN ÖN-İŞLENMESİ

Vücuttaki lenfositlerin tümü *lenfositik-yönlendirilmiş kök hücreden* gelişirse de, bu kök hücreleri kendi başlarına aktif T lenfositleri veya antikorları oluşturma yeteneğine sahip değildir. Bu yeteneği kazanabilmeleri için, aşağıda anlatılacağı gibi, uygun işlenme alanlarında farklılaşmalarını sürdürmeleri gerekmektedir.

Timus Bezi T Lenfositlerinde Ön-İşlem Uygular. T lenfositleri kemik iliğinde geliştikten sonra önce timus bezine göç eder. Burada çok hızlı bölünerek çoğalır ve çok sayıda farklı antijene karşı yanıt geliştirebilecek şekilde çeşitlendirilirler. Bu gelişim, bir timus lenfositinin bir antijene karşı özgül yanıt verecek şekilde gelişmesi ile olur. Bir sonraki lenfosit başka bir antijene özgüllük geliştirir. Bu süreç milyonlarca farklı antijenin her birini tanıyan başka bir timus lenfositi gelişinceye dek sürer. Bu şekilde işlenmiş çok sayıda farklı T lenfositi timusu terkeder ve vücut lenfoid dokularında konaklamak üzere dağılır.

Timus aynı zamanda timusu terkeden T lenfositlerin vücudun kendi dokularında bulunan protein ve diğer antijenlere karşı yanıt vermemesini de sağlar; yoksa bu T lenfositleri yalnızca birkaç günde organizmayı öldürebilir. Timus, olgunlaşan ve timustan serbestlenecek olan T lenfositlerinin seçiminde önce lenfositleri organizmanın tüm özgül "öz-antijen"leri ile karşılaştırır. Bu karşılaş-



Şekil 35-1. Bir lenf düğümünde antijene yanıt olarak antikor ve duyarlılaşmış lenfositlerin oluşumu. Bu şekil aynı zamanda lenf düğümünde hücresel ve hümoral immün süreçlerden sorumlu timus kaynaklı (*T*) ve bursa kaynaklı (*B*) lenfositlerin kökenini göstermektedir.

mada bu antijenlere yanıt veren T lenfositleri yok edilir ve timustan serbestlenmek yerine fagosite edilirler. Bu timusta olgunlaşan lenfositlerin yüzde 90'ının başına gelir. Böylece, son olarak timustan serbestlenenler vücudun kendi antijenlerine yanıt vermez; bakteri, toksin veya başka bireyden aktarılan doku gibi sadece yabancı kaynaklı antijenlere yanıt verirler.

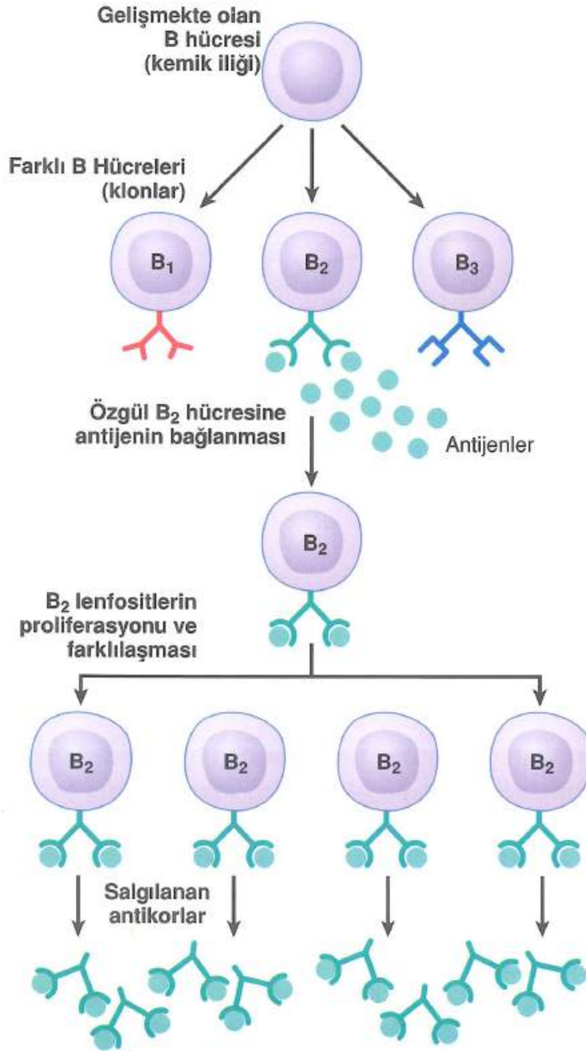
Timusta T lenfositlerinin ön-işlenmesi büyük oranda doğumdan hemen önce ya da doğumu izleyen birkaç ayda gerçekleşir. Bu dönemden sonra timus bezinin uzaklaştırılması bağışıklık sisteminin T lenfosit işlevlerini zayıflatır, ancak ortadan kaldırmaz. Oysa timus bezinin doğumdan aylar önce uzaklaştırılması tüm hücresel bağışıklığın gelişimini engeller. Hücresel bağışıklık ise kalp ve böbrek gibi organ nakillerinde doku reddinden sorumlu olduğu için, doğumdan belirli bir süre önce timusu uzaklaştırılmış hayvanlara yapılan organ naklinde doku reddi söz konusu olmaz.

Karaciğer ve Kemik İliği B Lenfositlerine Ön-İşlem Uygular. İnsanda B lenfositlerinin ön işlenmesi fetal dönemin ortasında karaciğerde, geç fetal dönemde ve doğumdan sonra ise kemik iliğinde gerçekleşmektedir. B lenfositleri iki açıdan T lenfositlerinden farklıdır: İlk olarak antijene yanıtı, T hücrelerinde olduğu gibi hücrenin kendisi değil, B lenfositlerinin aktif olarak salgıladığı *antikor* oluşturmaktadır. Antikorlar antijenik maddeleri bağlama ve yok etme özelliğine sahip büyük protein molekülleridir. Bu mekanizmalar bu bölüm ve Bölüm 34'de açıklanmaktadır. İkinci farkları ise, B lenfositlerinin T lenfositlerinden de daha fazla çeşitlilik göstermesi, B lenfositlerinin milyonlar düzeyinde farklı antijeni özgül olarak tanıyan antikor üretebilmeleridir. B lenfositleri de, T lenfositleri gibi, ön işlenmeden sonra vücutta bulunan lenfoid dokuya göç eder ve bu dokuda T lenfositlere yakın, fakat farklı bölgelerde konaklarlar.

T LENFOSİTLERİ VE B LENFOSİT ANTİKORLARI ÖZGÜL ANTİJENLERE ÇOK ÖZGÜL OLARAK YANIT VERİR-LENFOSİT KLONLARININ ROLÜ

Özgül bir antijen lenfoid dokuda T ve B lenfositleri ile karşılaşırsa aktif T hücreleri oluşturmak üzere belirli T lenfositleri ve antikor oluşturmak üzere belirli B lenfositleri uyarılır. Aktif T hücreleri ve antikorlar yine özgül olarak yalnızca gelişimlerini uyaran antijene yanıt verir. Bu özgüllüğün mekanizması aşağıdaki şekilde gelişir.

Lenfoid Dokuda Milyonlarca Özgül Lenfosit Depolanır. Milyonlarca farklı özgül T hücresi ya da özgül antikor oluşturacak B lenfositi önceden hazırlanmış olarak lenfoid dokuda depolanmaktadır. Bu hazır lenfositlerin her biri tek bir antijeni tanıyan tek bir T hücresi ya da tek bir tip antikor oluşturabilme yeteneğine sahiptir ve yalnızca kendi özgül antijeni bu hücreyi uyarabilmektedir. Özgül uyarı gerçekleştiğinde uyarılan lenfosit olağanüstü sayıda artar ve bölünerek kendisinin aynısından çok sayıda lenfosit üretir (**Şekil 35-2**). Eğer bu hücre bir B lenfosit ise, bundan gelişen hücreler antikor salgılayacak ve bu antikorlar vücutta yayılarak dolaşacaktır. Eğer uyarılan hücre bir T lenfositi ise, bundan gelişen hücreler duyarlılaştırılmış T hücreleri olacak; bunlar lenf sıvısına serbestlenecek; buradan kana ve doku sıvılarına taşınacak



Şekil 35-2. Bir antijen sadece o antijeni özgül olarak tanıyan ve uyumlu hücre yüzey reseptörü olan lenfositleri aktifleştirir. Milyonlarca değişik lenfosit klonu vardır (*B1, B2, B3* gibi). Eğer bir klon antijeni tarafından aktiflenirse (örnekteki B2 gibi) o klon kendisinin aynı olan çok sayıda lenfosit üretir ve bu hücreler antikor salgılar.

ve lenf sıvısına geri dönecektir. Bu dolaşımı aylar hatta yıllarca sürdürebileceklerdir.

Tek bir tip antikor üretimi ya da T hücre gelişimine kaynaklık edebilen farklı lenfositlerin her biri bir *lenfosit klonu* adını almaktadır. Her klonun tüm lenfositleri birbirine benzer ve temel olarak tek bir veya birkaç özgül lenfositten kaynaklanmaktadır.

ÇOK SAYIDA LENFOSİT KLONUNUN KÖKENİ

Milyonlarca farklı antikor ve T lenfositlerini yalnızca birkaç yüz ya da bin kadar gen kodlamaktadır. Başlangıçta, özellikle her farklı proteinin yapımı için bir genin gerektiği göz önüne alındığında, böyle az sayıda genle lenfoid dokuda milyonlarca farklı antikor molekülü ya da T hücresinin nasıl geliştiği bir sırdı. Bu sır artık çözülmüştür.

T ve B hücre tiplerinin oluşumu için gerekli genler tam olarak bağışıklık sisteminin hücrelerini oluşturan ana kök hücrede bulunmamaktadır. Tam gen yerine çok sayıda "gen bölümü" (bu bölümlerden yüzlerce) bulunmaktadır. T ve B lenfositlerinin gelişim aşamalarında bu gen bölümleri rastgele birbiriyle birleşir ve tam genleri oluşturur.

Her hücrede yüzlerce farklı gen bölümü bulunması ve bunların her hücrede birleşme sıralamalarında rastgele oluşabilecek çeşitlilik göz önüne alındığında, milyonlarca farklı hücreye kaynaklık eden gen çeşitliliğinin oluşması anlaşılabilmektedir. Sonuç olarak, her işlevsel T ve B lenfositinde oluşan gen yapısı sadece tek bir antijene özgül kodlamayı sağlar. Bu olgun hücreler özgül T ve B hücreleri olarak lenfoid dokuya dağılan ve yerleşen hücreleri oluşturmaktadır.

Bir Lenfosit Klonunu Uyarma Mekanizması

Her lenfosit klonu yalnızca tek bir tip antijene (veya aynı stereokimyasal özelliklere sahip çok benzer antijenlere) yanıt verir. Bunun nedeni şudur: B lenfositlerinde, her hücrenin zar yüzeyinde, yalnızca tek tip özgül antijen ile özgül olarak bağlanabilecek 100.000 antikor molekülü yer alır. Bu yüzden uygun antijen ortaya çıkarsa hızla hücre zarındaki antikora yapışacak; bu bağlanma aşağıda ayrıntısıyla anlatılacak olan uyarma sürecini başlatacaktır. T lenfositlerinde ise, antikorlara benzeyen ve *yüzey reseptör proteinleri* (veya *T hücre işaretleri*) adını alan moleküller hücre zar yüzeyinde yer alır ve bunlar da bu hücreleri uyaran özgül antijene özgü yapılardır. Dolayısıyla, bir antijen sadece o antijene uygun reseptörü olan ve o antijene yanıt vermek üzere hazırlıklı bulunan yönlendirilmiş hücreleri uyarır.

Uyarma Sürecinde Makrofajların Rolü. Lenfoid dokuda lenfositlerin yanında milyonlarca makrofaj da bulunmaktadır. Bunlar lenf düğümünde, dalakta ve diğer lenfoid dokularda sinüzoidleri döşer ve lenf düğümü lenfositlerinin karşısında yer alır. Vücuda giren saldırganların büyük bir kısmı önce makrofajlarca fagosite edilir ve kısmen sindirime uğrar; saldırgandan kaynaklanan antijenik yapılar makrofajın sitozolünde açığa çıkar. Makrofajlar bu antijenleri hücreden hücreye doğrudan temas ile lenfositlere geçirir ve özgül lenfosit klonunun uyarılmasına yol açar. Ayrıca makrofajlar özgül lenfositlerin büyüme ve çoğalmasını kolaylaştıran özel bir aktivatör madde salgılarlar. Bu madde *interlökin-1* adını alır.

B Lenfositlerinin Uyarılmasında T Hücrelerinin Rolü. Antijenlerin büyük çoğunluğu T lenfositleri ve B lenfositlerini aynı zamanda uyarır. Oluşan T hücreleri-

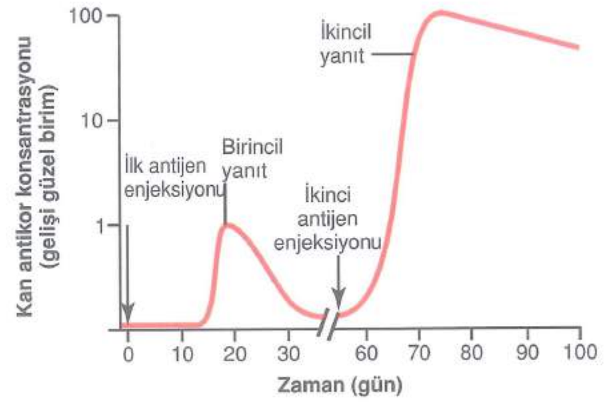
nin yardımcı *T hücresi* adını alan bir grubu genel olarak *lenfokinler* adı verilen ve özgül B lenfositlerini uyaran özgül maddeler salgılar. Gerçekten de, bu yardımcı T hücrelerinin yardımı olmadan B hücrelerinin oluşturduğu antikor miktarı genellikle çok düşük kalır. Yardımcı T hücreleri ve B hücreleri arasındaki bu özgül etkileşimi T hücre bağışıklık mekanizmalarını anlattıktan sonra tekrar tartışacağız.

B LENFOSİT SİSTEMİNİN ÖZGÜL NİTELİKLERİ-HÜMORAL BAĞIŞIKLIK VE ANTİKORLAR

Plazma Hücreleri Tarafından Antikor Yapımı. Özgül antijenle karşılaşmadan önce B lenfosit klonları lenfoid dokuda sessiz kalır. Yabancı antijenin girişiyle lenfoid dokudaki makrofajlar antijeni fagosite eder ve sonra onu komşu B lenfositlerine sunar. Ayrıca antijen aynı zamanda T hücrelerine de sunulmaktadır ve bu şekilde uyarılmış yardımcı T hücreleri oluşur. Aşağıda daha geniş anlatacağımız gibi, bu yardımcı T hücreleri B lenfositlerinin uyarılmasına katkıda bulunur.

Antijene özgül bu B lenfositleri hemen büyür ve *lenfoblast* görünümü kazanır. Lenfoblastların bir kısmı daha da farklılaşarak plazma hücrelerinin öncülleri olan *plazmablasta* dönüşür. Bu hücrelerde sitoplazma genişler ve kaba endoplazmik retikulum aşırı şekilde çoğalır. Bunlar daha sonra her 10 saatte bir kez bölünerek toplam 4 günde, yaklaşık dokuz bölünme ile her biri 500 kadar plazmablasttan oluşan topluluklar oluşturur. Olgun plazma hücresi bundan sonra inanılmayacak bir hızla gama globulin yapısındaki antikorları üretir. Her plazma hücresinde saniyede 2000 molekül üretilir. Antikorlar da lenf sıvısına salgılanır ve bu yolla kan dolaşımına taşınır. Bu süreç plazma hücresinin tükenip ölmesine dek günler ya da haftalarca sürer.

"Bellek" Hücrelerinin Yapımı Antijenle Karşılaşmada Antikor Cevabını Artırır. Uyarılmış bir B lenfosit klonundan gelişen lenfoblastların bazıları plazma hücresine dönüşmeyip, daha az sayıda ve ana klonun benzeri yeni B lenfositlerine dönüşür. Başka bir deyişle, başlangıçta özgül olarak uyarılmış olan B hücre topluluğu belirgin olarak büyür ve yeni B lenfositleri ana lenfosit klonuna eklenir. Onlar da lenfoid dokuda konaklamak üzere dolaşıma katılır; ancak bunlar tekrar aynı antijenle uyarılıncaya dek bağışıklık sistemi açısından sessiz kalır. Bu lenfositler *bellek hücreleri* olarak adlandırılır. Aynı antijenle sonraki karşılaşma çok daha hızlı ve çok daha güçlü bir antikor yanıtı oluşturacaktır; çünkü başlangıçtaki özgül klonun ana B lenfositlerinden daha çok sayıda bellek hücresi bulunmaktadır.



Şekil 35-3. Dolaşan kanda birincil antijen uyarısına ve haftalar sonra yapılan ikincil antijen uyarısına karşı gelişen antikor yanıtının zamana göre değişimi.

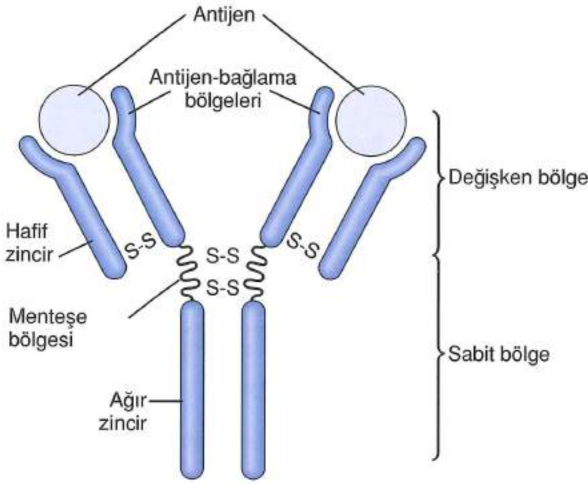
Şekil 35-3, özgül antijen ile ilk karşılamada oluşan birincil antikor yanıtı ile aynı antijen ile tekrar karşılaşmada oluşan ikincil yanıtı göstermektedir. Birincil yanıtın bir haftalık oluşum sürecine, düşük gücüne ve kısa ömrüne dikkat ediniz. Buna karşılık ikincil yanıt aynı antijen ile karşılaşmayı izleyen saatler içinde başlayıp, çok daha güçlü ve çok daha uzun ömürlü (haftalar yerine aylar) olmaktadır. İkincil yanıtın yüksek gücü ve uzun süresi aşılama uygulamalarının neden birçok defa, birbirinden haftalar ya da aylar sonra verilen injeksiyonlarla uygulandığını da açıklamaktadır.

Antikorların Doğası

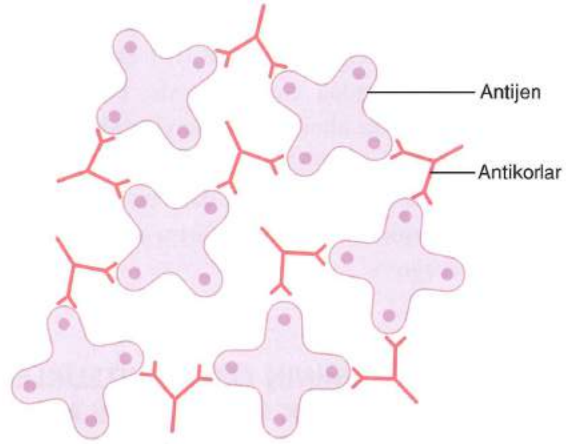
Antikorlar *immünglobulin* (Ig) denilen gamaglobulinlerdir ve molekül ağırlıkları 160.000 ile 970.000 arasındadır. Genellikle tüm plazma proteinlerinin yüzde 20'sini oluştururlar.

Tüm immünglobulinler *hafif* ve *ağır polipeptit zincirlerinin* birleşmesinden oluşur. Çoğunluğu **Şekil 35-4**'de görüldüğü gibi 2 ağır ve 2 hafif zincirin bir birleşimidir. Ancak bazı immünglobulinler 10 ağır ve 10 hafif zincirin birleşimi ile olur ve ağır-molekül-ağırlıklı immünglobulinleri oluşturur. Yine de bütün immünglobulinlerde her ağır zincirin bir ucu bir hafif zincir ile paralel bulunur ve bir hafif-ağır zincir çiftini oluşturur. Her immünglobulinde en az 2 olmak üzere 10 kadar bu şekilde zincir çifti bulunur.

Şekil 35-4'de her hafif ve ağır zincirin *değişken bölge* olarak adlandırılan kısımlarını; geri kalan kısım ise *sabit bölge* denilen kısımlarını göstermektedir. Değişken bölge her özgül antikor için farklıdır ve belirli bir antijene özgül olarak bağlanan bölge burasıdır. Sabit bölge antikorun dokulara yayılma, dokularda özgül yapılara



Şekil 35-4. Tipik bir IgG antikorunun yapısı, iki hafif ve iki ağır polipeptit zincirinin birleşmesinden oluştuğunu göstermektedir. Antijen, zincirlerin değişken bölgelerinde iki ayrı bölgeye bağlanmaktadır.



Şekil 35-5. Antijen moleküllerinin bivalan antikorlarla birbirlerine bağlanması.

yapışma, kompleman kompleksine eklenme, zarlardan geçme ve diğer biyolojik özelliklerini belirler. Ağır ve hafif zincirleri kovalan (disülfit) ve kovalan olmayan bağlar birlikte tutar.

Antikorların Özgüllüğü. Her antikor bir tek belirli antijene özgüldür; bunu sağlayan, ağır ve hafif zincirin değişken bölgelerinde yer alan amino asitlerin her antikor için özel olan yapısal düzenidir. Bu amino asit düzeni her özgül antijen için farklı bir sterik şekil gösterir. Böylece antijen bu yapı ile karşılaştığında antijenin çok sayıdaki prostetik grubu, kendisinin ayna görüntüsü olup antikor üzerinde yer alan bölgelere uyar ve bu etkileşimle antijen ile antikor hızlı ve sıkı bir bağlanma oluşturur. Antikor yeterince özgül ise, antijen-antikor arasında oluşan çok sayıda 1) hidrofobik bağ, 2) hidrojen bağları, 3) iyonik çekicilikler ve 4) van der Waals kuvvetleri sayesinde bu çift çok güçlü bir birleşme gerçekleştirir. Bu etkileşim termodinamik kütle olayı yasasına da uyar:

$$K_a = \frac{\text{Antijen-antikor bile□iminin konsantrasyonu}}{\text{Antikorun konsantrasyonu} \times \text{Antijenin konsantrasyonu}}$$

K_a *afinite sabiti* olarak adlandırılır ve antikorun antijeni ne kadar güçlü bağladığının ölçüsüdür.

Şekil 35-4'de gösterilen antikor yapısında antijenin bağlanabileceği iki değişken bölge yapısı bulunduğuna, buna bağlı olarak bu antikorun iki değerlikli bir antikor olduğuna dikkat ediniz. Antikorların 10 hafif ve 10 ağır zincirin birleşmesiyle oluşan küçük bir grubunda 10 tane bağlama bölgesi bulunmaktadır.

Beş Genel Antikor Grubu. Antikorların *IgM, IgG, IgA, IgD* ve *IgE* olarak tanımlanan beş ana grubu bulunur. "Ig" immünglobulin sözcüğünün kısaltılmasıdır, diğer harfler ise grupları belirler.

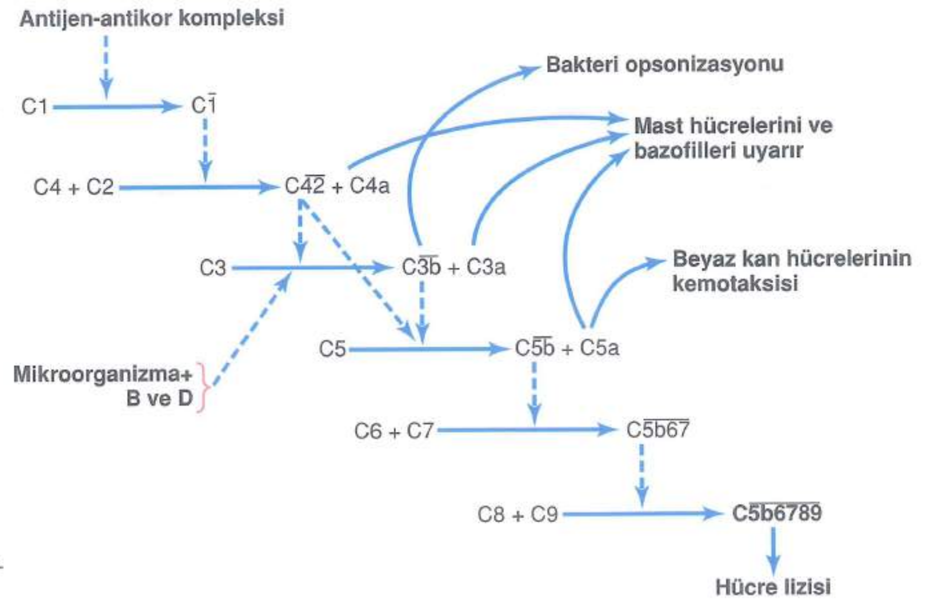
Bu bölümde ele alınan sınırlı konu ile ilgili olarak iki antikor grubu önemlidir: IgG grubu bivalan antikorlardır ve normal insanda tüm antikorların yüzde 75'ini oluşturur. IgE grubu ise antikorların çok küçük bir bölümünü oluşturur, ancak özellikle alerji gelişiminde çok önemlidir. IgM grubu da ilginçtir, çünkü birincil yanıtta oluşan antikorların büyük bir bölümü bu gruptandır. Bu antikorların 10 tane bağlama bölgesi vardır ve yapıları onları saldırganlara karşı korunmada, çok bulunmamalarına rağmen, çok etkili hale getirir.

Antikorların Etki Mekanizmaları

Antikorlar vücuda giren saldırganlara karşı koruyucu etkilerini iki yolla gösterir: (1) saldırgana doğrudan saldırı ile ve (2) "kompleman sistemini" uyararak, onun saldırganları yok etmeye yönelik çok sayıdaki etki mekanizmasını başlatarak.

Antikorların İstilacılara Doğrudan Etkisi. Şekil 35-5, antijenlere (gölgeli cisimler halinde) yanıt veren antikorları (Y harfi şeklinde çubuklar) göstermektedir. Antikorların iki değerlikli olma özelliği ve çoğu istilacının üzerinde birden çok antijenik bölgenin bulunması sayesinde, antikorlar istilacıyı aşağıda anlatılan yollardan biriyle zararsızlaştırabilmektedir:

1. Aglütinasyon ile, bakteri ya da eritrositler gibi üzerinde antijen taşıyan çok sayıda büyük kütleli parçacık topak oluşturacak şekilde birbirine bağlanır.
2. Presipitasyon ile, çözünebilen antijenle (tetanus toksini gibi) antikorun oluşturduğu kompleks büyüyerek çözünürlüğünü kaybeder ve çökelir.
3. Nötralizasyon ile, antijenik ajanın toksik kısımları antikorlarla örtülür.



Şekil 35-6. Komplemanın klasik yolla aktifleştirilmesi ile gerçekleşen reaksiyon zinciri

4. Lizis ile, bazı güçlü antikorlar hücresel saldırgan ajanın zarına doğrudan saldırıp hücrenin parçalanmasına neden olabilir.

Antikorların saldırganlara yönelik bu doğrudan etkileri normal koşullarda vücudu saldırganlara karşı korumada yeterince güçlü değildir. Korumanın büyük bir kısmı aşağıda anlatılacak olan kompleman sisteminin yükseltici etkisinden kaynaklanır.

ANTİKORUN ETKİSİ İÇİN KOMPLEMAN SİSTEMİ

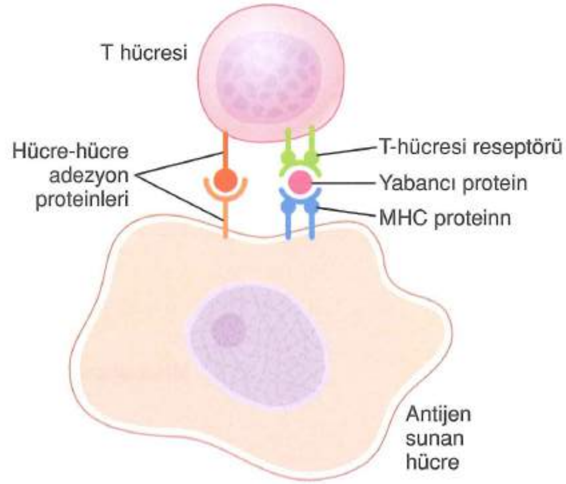
"Kompleman", çoğunluğu enzim öncülü olan toplam 20 kadar proteini kapsayan genel bir tanımdır. Bu sistemde temel aktörler **Şekil 35-6**'da gösterilen C1-C9, B ve D isimleri verilen toplam 11 proteindir. Normalde bu proteinlerin tümü plazma proteinleridir ve kapillerlerden dokuya sızan plazmada da bulunur. Enzim öncülleri normalde inaktiftir, ancak temel olarak *klasik yol* ile aktifleştirilebilirler.

Klasik Yol. Klasik yol antijen-antikor reaksiyonu ile başlatılır. Antijen antikor ile bağlanınca antikor yapısında, "sabit" bölgede bulunan özgül bir bağlanma bölgesi açığa çıkar ya da "aktiflenir" ve bu bölge kompleman sisteminin Cl proteinini bağlayarak **Şekil 35-6**'da gösterilen ve Cl proenziminin aktivasyonu ile başlayan ardışık reaksiyonlar "zincirini" tetikler. Aktifleşen Cl enzimi zincirin izleyen aşamalarında artan miktarlarda enzimleri aktifler ve küçük ölçekle başlayan aktivasyon çok fazla "büyütülmüş" bir reaksiyona dönüşür. Şekilde gösterildiği gibi birçok son ürün oluşur ve bunların çoğu saldırgan organizmanın ya da toksinin zararlı etkilerini engelleyici etkiler gösterir. İçlerinde daha önemli olan etkiler aşağıda belirtilmiştir:

1. *Opsonizasyon ve fagositoz.* Kompleman reaksiyon zincirinin bir ürünü olan C3b nötrofil ve makrofajların fagositozunu uyarır ve onların antijen-antikor kompleksini bağlamış olan bakteriyi içlerine almalarını sağlar. Bu işlem opsonizasyon adını alır. Bu sıklıkla yok edilen bakteri sayısını yüzlerce kat artırabilir.
2. *Lizis.* Kompleman reaksiyon zincirinin en önemli ürünlerinden biri litik kompleks adını alan, kompleman faktörlerinden birçoğunun oluşturduğu ve C5b6789 olarak gösterilen molekül kompleksidir. Bu kompleksin bakteri ya da diğer saldırgan organizmaların zarlarını doğrudan yırtma etkisi vardır.
3. *Aglütinasyon.* Kompleman ürünlerinin saldırgan organizmanın yüzeyini değiştirerek birbirlerine yapışmalarını ve aglütinasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır.
4. *Virüslerin nötralizasyonu.* Kompleman enzimleri ve diğer kompleman ürünlerinin bazı virüslerin yapılarına saldırarak onları etkisiz hale getirme özellikleri vardır.
5. *Kemotaksis.* C5a fragmanı nötrofil ve makrofajların kemotaksisini ve böylece çok sayıda fagositin antijenik ajanın bulunduğu bölgeye göç etmesini sağlar.
6. *Mast hücrelerinin ve bazofillerin uyarılması.* C3a, C4a ve C5a fragmanları mast hücrelerini ve bazofilleri uyararak bunların yerel sıvılara histamin, heparin ve diğer maddeleri serbestlemelerini

sağlar. Bu maddeler de yanıt olarak bölgesel kan akımını, dokulara sıvı ve plazma proteinlerinin sızmasını artırır ve antijenik ajanın hareketsizleştirilmesini ve inaktivasyonunu sağlar. Bu maddeler aynı zamanda Bölüm 34'de ele alınan inflamasyonda ve bu bölümde tartışılacak olan alerjide önemli rol oynar.

7. *İnflamatuvar etkiler.* Mast hücreleri ve bazofilleri uyararak oluşturdukları inflamatuvar etkileri yanında, diğer birçok kompleman ürününün de yerel inflamatuvar etkisi vardır. Bunlar, (1) artmış olan kan akımını daha da artırarak (2) kapillerden proteinlerin sızmasını artırarak ve (3) proteinlerin doku aralıklarında pıhtılaşmasını sağlayarak saldırgan organizmaların dokular arasından hareketini ve yayılmasını engellerler.



Şekil 35-7. T hücrelerinin uyarılması majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile antijeni sunan hücrenin yüzeyine taşınan bir antijen (yabancı protein) ile T hücresi reseptörlerinin etkileşimini gerektirir. Hücre-hücre yapışma proteinleri T hücresinin aktifleşinceye kadar antijen sunan hücreye bağlı kalmasını sağlarlar.

T LENFOSİT SİSTEMİNİN ÖZEL NİTELİKLERİ—AKTİF T HÜCRELERİ VE HÜCRE-ARACILI BAĞIŞIKLIK

Uyarılmış T Hücrelerinin Lenfoid Dokudan Serbestlenmesi ve Bellek Hücrelerinin Oluşumu. Uygun antijenin komşu makrofajlarca sunulmasını izleyerek lenfoid dokuda antijene özgül T lenfosit klonunun hücreleri çoğalır ve aktif B hücrelerinin antikor serbestlenmesine paralel olarak, çok sayıda aktif T hücresi açığa çıkar. Temel fark antikorların serbestlenmesi yerine, oluşan aktif T hücrelerinin lenf sıvısına serbestlenmesidir. Bunlar sonra dolaşıma geçer ve kapiller duvarından doku aralıklarına, oradan tekrar lenf sıvısına ve dolaşıma geçerek tüm vücuda dağılır. Bu dolaşım defalarca tekrarlanarak aylar hatta yıllarca sürebilir.

Antikor sisteminde B bellek hücrelerinin oluşumu gibi *T lenfosit bellek hücreleri* de oluşturulur. Yani, bir T lenfosit klonu bir antijenle uyarıldığında oluşan yeni lenfositlerin çoğu aynı lenfosit klonunun devamını oluşturmak üzere o lenfoid dokuda kalır; hatta aslında bu bellek hücreleri tüm vücuttaki lenfoid dokuya dağılır. Bu nedenle, aynı antijenle bir sonraki karşılaşmada uyarılmış T hücrelerinin serbestlenmesi birinci karşılaşmaya göre, çok daha hızlı ve çok daha güçlü olarak gelişir.

Antijen Sunan Hücreler, MHC Proteinleri ve T Lenfositleri Üzerindeki Antijen Reseptörleri. T hücresi yanıtları, B hücrelerinin antikor yanıtı gibi antijene özgüldür ve enfeksiyona karşı korunmada en az antikorlar kadar önemlidir. Gerçekte edinsel bağışıklık yanıtının başlaması T hücresinin yardımını gerektirir ve T hücreleri istilacı patojenlerin yok edilmesinde ana rolü oynarlar.

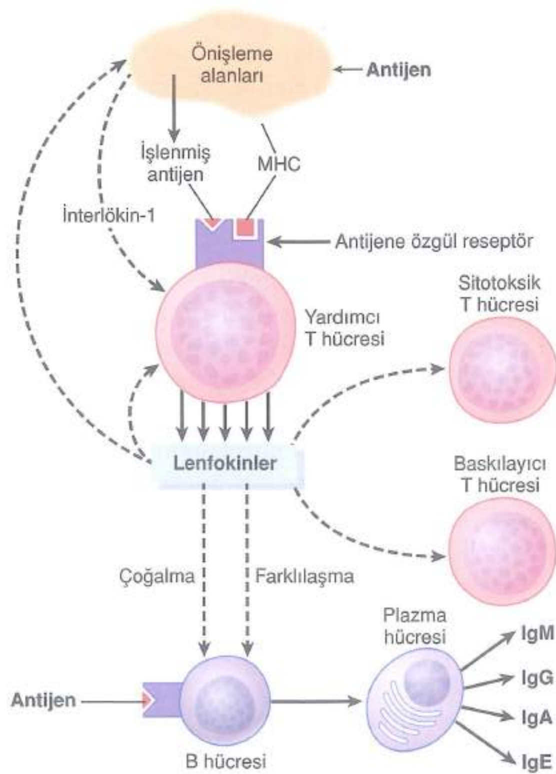
B hücreleri antijeni olduğu gibi tanıyabilirken, T hücreleri antijenler ancak lenfoid dokuda bulunan *antijen sunucu hücrenin* yüzeyindeki *MHC proteinleri* adı verilen özgül moleküllere bağlandığı zaman yanıt verir (**Şekil 35-7**). Antijen sunucu hücrelerin üç ana tipi *makrofajlar, B lenfositleri* ve *dendritik hücreler*dir. En güçlü antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler vücuda dağılmış olarak bulunur ve bilinen tek işlevleri T hücrelerine antijen sunmaktır. T hücrelerinin aktifleşebileceği kadar uzun süre antijen sunucu hücrelere bağlı kalmasında hücre adezyon proteinlerinin etkileşiminin de önemi vardır.

MHC proteinleri *majör histokompatibilite kompleksi (MHC)* denilen çok sayıda genin oluşturduğu bir grupta kodlanır. MHC proteinleri antijen sunucu hücrede parçalanan antijenik proteinlerin peptitlerini bağlar ve bunları hücre yüzeyine taşır. İki tip MHC proteini vardır: (1) *sitotoksik T hücrelerine* antijen sunan *MHC I proteinleri* ve (2) *yardımcı T hücrelerine* antijen sunan *MHC II proteinleri*. Sitotoksik ve yardımcı T lenfositlerinin işlevleri daha sonra tartışılacaktır.

Antijen sunucu hücrelerin yüzeyindeki antijenler, T hücrelerinin yüzeyindeki reseptör moleküllerine, plazma protein antikorlarını bağladıkları gibi bağlar. Bu reseptör moleküllerinin antikorun değişken bölgesi gibi bir değişken birimi vardır, ancak bu molekülün kök bölümü sıkıca T lenfosit zarına bağlıdır. Tek bir T hücresinde 100.000 kadar reseptör bölgesi bulunmaktadır.

T HÜCRESİ TİPLERİ VE BUNLARIN FARKLI İŞLEVLERİ

T hücrelerinin farklı tiplerinin bulunduğu açıklık kazanmıştır. T hücreleri üç ana gruba ayrılır: (1) *yardımcı T hücresi*, (2) *sitotoksik T hücresi* ve (3) *baskılayıcı T hücresi*. Bu grupların her birinin işlevi oldukça farklıdır.



Şekil 35-8. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi. Yardımcı T hücrelerinin belirleyici rolü vurgulanmaktadır. MHC, majör histokompatibilite kompleksi.

Yardımcı T Hücreleri—T Hücrelerinin En Büyük Grubunu Oluşturur

Yardımcı T hücreleri T hücrelerinin en büyük grubunu oluşturur. Tüm T hücrelerinin dörtte üçü yardımcı T hücreleridir. İsimlerinden de anlaşıldığı gibi bağışıklık sistemi işlevlerine çok yönlü olarak yardımcı olurlar. Aslında **Şekil 35-8**'de gösterildiği gibi, tüm bağışıklık sistemi işlevlerinde ana düzenleyici görevi üstlenirler. Bu işlevi salgıladıkları bir dizi *lenfokin* adı verilen ve bağışıklık sistemi ve kemik iliği hücreleri üzerine etkili protein yapısında aracı moleküller ile yaparlar. Yardımcı T hücrelerinin salgıladığı lenfokinler arasında aşağıdakiler önemlidir:

İnterlökin-2
İnterlökin-3
İnterlökin-4
İnterlökin-5
İnterlökin-6
Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör
İnterferon-γ

Lenfokinlerin Özgül Düzenleyici İşlevleri. Yardımcı T hücre lenfokinleri olmadan bağışıklık sisteminin geri kalanı felç olmuş gibidir. Aslında *edinsel bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS)* virüsü de yardımcı T hücrelerini inaktifleştirerek veya yok ederek vücudu enfeksiyöz ajanlara karşı tümüyle korumasız bırakmakta ve artık iyi bilinen AİDS'in hızla öldürücü etkilerini göstermektedir. Özgül düzenleyici işlevlerin bazıları şunlardır:

Sitotoksik T Hücreleri ve Baskılayıcı T Hücrelerinin Büyüme ve Çoğalmalarını Uyarma. Antijenlerin çoğu yardımcı T hücrelerinin yokluğunda, sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerine kaynaklık eden klonları ancak çok zayıf uyarır. *İnterlökin-2* lenfokini özellikle sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerinin büyüme ve çoğalmasına kuvvetle uyarıcı etki yapar. Ayrıca diğer lenfokinlerin de daha zayıf benzer etkileri vardır.

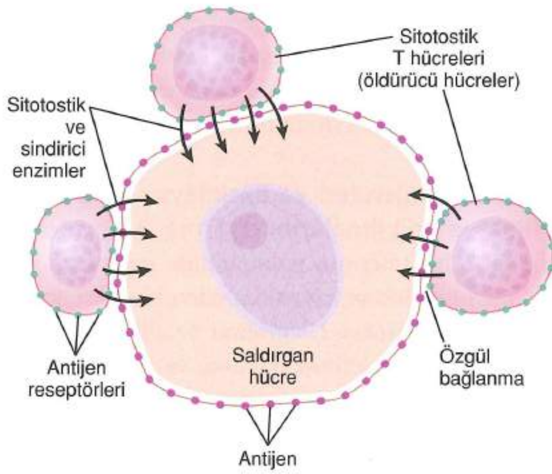
B Hücrelerinin Büyümesini ve Farklılaşarak Plazma Hücrelerini ve Antikorları Oluşturmalarını Uyarma. Antijenin B hücre gelişimi, çoğalması, plazma hücrelerini oluşturması ve antikor salgılaması üzerine doğrudan etkisi de, yardımcı T hücrelerinin "yardımı" olmadan oldukça zayıftır. Neredeyse tüm interlökinler, ama özellikle *interlökin 4, 5* ve *6*, B hücre yanıtında rol alır. Aslında bu üç interlökinin B hücreleri üzerine öyle güçlü etkileri vardır ki, bunlar *B hücre uyarıcı faktörler* ya da *B hücre büyüme faktörleri* olarak adlandırılmıştır.

Makrofaj Sisteminin Uyarılması. Lenfokinler makrofajları da etkiler. İlk olarak, kemotaksis ile inflamasyonlu dokuya göçen makrofajları yavaşlatarak veya durdurarak inflamasyonlu dokuda birikmelerini sağlarlar. İkinci olarak, makrofajları uyararak fagositozu güçlendirir ve çok sayıda saldırgan organizmaya saldırıp yok etmelerini kolaylaştırırlar.

Geribildirim ile Yardımcı T Hücrelerinin Kendilerini Uyarıcı Etkisi. Lenfokinlerden bazılarının, özellikle interlökin-2'nin pozitif geribildirim ile yardımcı T hücrelerinin uyarılmalarını uyarıcı etkisi vardır. Bu etki hem yardımcı hücre yanıtını, hem de genel olarak istilacı antijene karşı gelişen tüm bağışıklık yanıtını artırır.

Sitotoksik T Hücreleri "Öldürücü" Hücrelerdir

Sitotoksik T hücresi, mikroorganizmaları ve bazen de vücudun kendi hücrelerini öldürebilen doğrudan saldırı hücresidir. Bu nedenle, bu hücrelere *öldürücü hücreler* denir. Sitotoksik hücreler üzerinde bulunan reseptör proteinleri onların özgül bağlandıkları antijeni taşıyan organizmaya ya da hücreye bağlanmalarını sağlar. Daha sonra bu hücreler bağlandıkları hücreyi **Şekil 35-9**'da görüldüğü gibi öldürür. Bağlanmadan sonra sitotoksik T hücreleri *perforin* adı verilen, saldırılan hücrelerin zarında büyük yuvarlak delikler oluşturan delik açıcı proteinler salgılar. Bunun üzerine hücrelerarası sıvı hızla hücre içine dolar.



Şekil 35-9. Saldırgan bir hücrenin duyarlılaşmış lenfositler (sitotoksik T hücreleri) tarafından doğrudan haraplanması.

Ayrıca sitotoksik T hücresi saldırdığı hücre içine sitotoksik maddeler de serbestler. Hemen ardından saldırılan hücre şişer ve çoğunlukla bunun ardından hızla erir.

Sitotoksik öldürücü hücrelerin kurbanlarına delik açıp toksik maddeleri verdikten sonra kendilerini uzaklaştırıp başka birçok hücreyi öldürebilme yeteneğine sahip olmaları özellikle önemlidir. Gerçekten de, bu hücrelerin bazıları dokularda varlığını aylarca sürdürmektedir.

Bazı sitotoksik T hücreleri virüslerle enfekte olmuş doku hücrelerine özellikle zararlıdır, çünkü birçok virüs parçacığı bu hücrelerin zarlarında tutulup kalır ve viral antijenlere karşı T hücre yanıtını uyarır. Sitotoksik hücreler, kanserli hücrelerin, kalp nakli ile aktarılan hücrelerin ve vücuda yabancı olan tüm hücrelerin yok edilmesinde de önemli rol oynar.

Baskılayıcı T Hücreleri

Baskılayıcı T hücreleri ile ilgili bilinenler diğer gruplara göre çok daha azdır, ancak bu hücreler hem sitotoksik hem de yardımcı T hücrelerini baskılayabilmektedir. Baskılayıcı işlevlerin diğer hücrelerin etkinliklerini düzenleme, bağışıklık yanıtının vücuda zarar verebilecek aşırı reaksiyonlar oluşturmalarını engelleme amacına yönelik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, baskılayıcı hücreler yardımcı T hücreleri ile birlikte *düzenleyici T hücreleri* olarak sınıflandırılmaktadır. Baskılayıcı T hücrelerinin bağışıklık sisteminin kişinin kendi dokularına saldırma yeteneğini sınırlayan, aşağıda tartışacağımız, *immün toleransı* sağlıyor olması olasıdır.

EDİNSEL BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN KİŞİNİN KENDİ DOKULARINA KARŞI TOLERANSI—TİMUSTA VE KEMİK İLİĞİNDEKİ ÖN İŞLEMENİN ROLÜ

Eğer kişi kendi dokularına karşı bağışıklık kazansaydı, edinsel bağışıklık kişinin kendi vücudunu yok ederdi. Bağışıklık mekanizmaları kişinin vücudunu, normalde, bakteri ve virüslerden farklı olarak "tanır" ve kişinin bağışıklık sistemi kendi antijenlerine karşı çok az antikor veya aktif T hücresi oluşturur.

Toleransın Çoğu Ön İşleme Sırasında Gerçekleşen Klon Seçiminin Sonucudur. Toleransın büyük oranda T lenfositlerinin timusta ve B lenfositlerinin insanda kemik iliğinde gerçekleşen ön işlenmesi sırasında geliştiğine inanılmaktadır. Bu inancın nedeni, lenfositlerin bu iki organda gelişimi sırasında fetusa kuvvetli bir antijenin enjekte edilmesinin, lenfoid dokuda bu antijene özgül lenfosit klonlarının gelişimini engellemesidir. Deneyler timusta henüz olgunlaşmamış olan özgül lenfositler kuvvetli bir antijenle karşılaştırıldığında lenfoblastik gelişim gösterdiklerini, belirgin olarak çoğaldıklarını ve sonra uyarıcı antijenle birleştiklerini göstermiştir. Bu etkinin hücrelerin timusu terk edip lenfoid dokuya yerleşmesini engellemek amacıyla timusun epitel hücrelerince yok edilmesiyle gerçekleştiğine inanılmaktadır.

Bu yüzden lenfositlerin timusta ve kemik iliğinde işlenmesi sırasında vücudun kendi dokularına özgü olanlarının, vücut antijenleri ile sürekli karşılaştırılarak kendi kendilerini yok ettikleri düşünülmektedir.

Tolerans Mekanizmalarının Yetersizliği Otoimmün Hastalıklara Yol Açar. Bazen insanlar kendi dokularına karşı immün toleranslarını kaybederler. Bu durum artan yaşla birlikte daha sık görülür. Çoğunlukla vücut dokularının harabiyetinden sonra "kendi-antijenlerinin" büyük miktarlarda dolaşıma katılması ve olasılıkla bunlara karşı T hücre ya da antikor yanıtı şeklinde edinsel bir bağışıklığın gelişimi ile ortaya çıkar.

Otoimmünite ile gelişen özgül hastalıklar arasında (1) *romatizmal ateşte* vücut, streptokokların özgül bir toksini ile karşılaşmayı izleyerek bu molekülün, vücudun kendi antijenlerine benzeyen bir epitopuna karşı geliştirdiği yanıtla eklem ve kalp, özellikle kalp kapakçıklarına karşı immün yanıt verir, (2) bir tip *glomerülonefritte* kişi, *glomerüllerin* bazal zarına karşı bağışık yanıt geliştirir, (3) miyastenia graviste kas-sinir kavşağında bulunan asetilkolin reseptör proteinlerine karşı gelişen bağışık yanıt kas felcine yol açar ve (4) *lupus eritematozus (SLE)*'da. kişi birçok vücut dokusuna aynı zamanda bağışık yanıt geliştirir ve hastalık yaygın hasara ve çoğunlukla hızla ölüme yol açar.

ANTİJENLERİN ENJEKSİYONU İLE AŞILAMA

Aşılama çok uzun yıllardır özgül hastalıklara karşı edinsel bağışıklık geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Kişi, hastalık oluşturması mümkün olmayan, ancak kimyasal olarak antijenleri taşıyan ölü organizmalarla aşılanabilir.

Bu tip aşılama tifoid ateş, boğmaca, difteri ve birçok başka bakteri kaynaklı hastalığa karşı korunmak amacıyla kullanılmaktadır.

Aynı şekilde kimyasallarla işlem görmüş ve toksik özelliğini kaybetmiş, ancak bağışıklığı uyaracak antijenik özelliğini kaybetmemiş toksinlere karşı da bağışıklık sağlanabilir. Bu işlem tetanus, botulizm ve diğer benzer toksik hastalıklara karşı korunmada kullanılmaktadır.

Son olarak kişi "zayıflatılmış" canlı organizmalarla enfekte edilerek de aşılanabilir. Bu organizmalar ya özel kültür koşullarında yaşatılarak ya da hastalık oluşturamayacak kadar çok mutasyon geçirip, ama özgül antijenlerini hala taşıyacağı şekilde bir dizi hayvanda çoğaltılarak hazırlanır. Bu işlem çocuk felci, kızamık, su çiçeği ve diğer birçok viral hastalığa karşı korunmada uygulanmaktadır.

PASİF BAĞIŞIKLIK

Şimdiye dek tartışılan edinsel bağışıklık tiplerinin tümü *aktif bağışıklık* durumlarıdır. Yani kişinin kendi vücudu yabancı bir saldırgana karşı yanıt olarak antikor veya aktif T hücresi geliştirmektedir. Ancak kişiye antijen enjeksiyonu yapmadan da geçici bağışıklık oluşturulabilir. Bu, antijene karşı aktif olarak bağışıklanmış bir başka kişinin kanından ya da hayvandan elde edilen antikorların, aktif T hücrelerinin veya ikisinin bir arada verilmesi ile sağlanır.

Antikorlar 2-3 hafta kadar vücutta kalır ve bu sürede kişi hastalığa karşı korunmuş olur. Aktif T hücreleri bir başka insandan aktarılmışsa birkaç hafta, bir hayvandan aktarılmışsa birkaç saat veya birkaç gün kadar etkili olur. Bu şekilde antikorların transfüzyonu veya T lenfositlerle sağlanan bağışıklığa *pasif bağışıklık* denilmektedir.

ALERJİ VE AŞIRI DUYARLILIK

Bağışıklığın istenmeyen önemli bir yan etkisi bazı durumlarda gelişen alerji ya da diğer immün aşırı duyarlılık tipleridir. Alerji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, bazıları yalnızca alerjiye eğilimi olan kişilerde gelişen, farklı tipleri vardır.

AKTİF T HÜCRELERİNİN YOL AÇTIĞI ALERJİ: GECİKMİŞ TİP AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONU

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonuna antikorlar değil, aktifleşmiş T hücreleri yol açar. Zehirli sarmaşıkta olduğu gibi, sarmaşık toksini kendi başına dokuya fazla zarar vermez. Ancak tekrarlanan karşılaşmalarla toksin aktif yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin oluşumuna yol açar. Sonra sarmaşık toksini ile yeniden karşılaşmayı izleyerek bir gün içinde uyarılmış T hücreleri toksine karşı bir hücresel bağışıklık yanıtı oluşturmak üzere dolaşımdan deriye geçer. Aynı zamanda bu T hücreleri hücre-aracılı bir immün yanıt oluşturur. Bu tip bağışıklığın, aktifleşmiş T hücrelerinden birçok toksik madde serbestlenmesine ve aynı zamanda dokularda makrofajların birikmesine ve bu birikimin sonuçlarına yol açtığı hatırlanırsa, bazı gecikmiş tip alerji reaksiyonlarının ciddi doku hasarına neden olabileceği anlaşılabilir. Hasar normal koşullarda, sebep olan antijenin bulunduğu dokuda meydana gelir. Zehirli sarmaşıkta deride hasar olur ya da hava yoluyla giren antijenlerde olduğu gibi akciğerlerde akciğer ödemi ve astım atakları oluşur.

IgE ANTİKORLARI İLE İLİŞKİLİ "ATOPİK" ALERJİLER

Bazı kişilerin "alerjiye" eğilimi vardır. Bu alerjiler *atopik alerji* olarak adlandırılır; çünkü bunlar sıradan bağışık yanıtlar değildir. Alerjiye eğilim ebeveynden çocuğa genetik olarak geçer ve kanda çok miktarda IgE antikoru bulunması ile belirlenir. Bu antikorlara, daha sık bulunan IgG antikorlarından ayırmak amacıyla, *reajin* ya da *duyarlılaştırıcı antikor* adı verilir. Eğer bir *alerjen* (IgE tipinde reajin antikor yanıtı oluşturan özgül antijenler) vücuda girerse, bir alerjen-reajin reaksiyonu ve izleyen alerjik reaksiyon gelişir.

IgE antikorlarının (reajin) karakteristik bir özelliği mast hücreleri ve bazofillere karşı olan kuvvetli tutunma eğilimleridir. Gerçekten de, tek bir mast hücresi ya da bazofil yarım milyon kadar IgE antikor molekülü bağlayabilir. Daha sonra, eğer çok sayıda bağlanma bölgesi bulunan bir antijen (bir alerjen) bir mast hücresi veya bazofile tutunmuş olan birçok IgE antikor molekülüne bağlanırsa, bu durum, belki de sadece antijenin bağlanan antikor moleküllerini fiziksel olarak basitçe birbirine çekmesi ile, hücre zarında ani bir değişikliğe neden olmaktadır. Bu şekilde bazofil ve mast hücrelerinin çoğu yırtılır; diğerleri ise hemen veya kısa bir süre sonra *histamin, proteaz, yavaş etkili anafilaksi maddesi* (toksik lökotrienlerin bir karışımıdır), *eozinofil kemotaktik maddesi, nötrofil kemotaktik maddesi, heparin* ve *trombosit aktifleştirici faktörler* serbestlerler. Bu maddeler yerel kan damarlarının dilatasyonu, eozinofil ve nötrofillerin bölgeye çağırılması, kapiller geçirgenliğinde artış ve dokulara sıvı kaybı ve yerel düz kas hücrelerinin kasılması gibi etkilere yol açar. Böylece alerjen-reajin reaksiyonunun geliştiği dokuya göre, bir dizi değişik tipte normal dışı doku yanıtı oluşabilir. Bu şekilde oluşan değişik tip alerjik reaksiyonlar aşağıdaki gibidir.

Anafilaksi. Özgül bir alerjen doğrudan damara verilirse, vücutta geniş alanlarda kandaki bazofil ve küçük damarların hemen dışındaki mast hücreleri ile, eğer bu hücreler daha önce IgE reajinlerin bağlanması ile duyarlılaşmışsa, reaksiyon verebilir. Böylece damar sistemi ve ilişkili dokularda geniş bir alerjik reaksiyon görülür. Buna *anafilaksi* denir. Dolaşıma katılmak üzere serbestlenen histamin tüm vücutta vazodilatasyon ile dolaşımdan belirgin plazma kaybına yol açan kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Bu reaksiyonun geliştiği kişilerin çoğu histaminin etkisini yok eden epinefrin uygulanmadığı takdirde dakikalar içinde dolaşım şoku ile kaybedilirler.

Aktif bazofil ve mast hücrelerinden aynı zamanda *yavaş reaksiyon gösteren anafilaksi maddesi* adını alan lökotrienlerin bir karışımı da serbestlenir. Bu lökotrienler bronşiyol düz kaslarında spazma yol açarak astım benzeri ataklara ve bazen boğulma ile ölüme neden olabilir.

Ürtiker. Ürtiker antijenin özgül deri bölgelerine girip bölgesel anafilaksi benzeri reaksiyon geliştirmesinin sonucudur. Yerel olarak serbestlenen histamin (1) vazodilatasyon yoluyla hemen gelişen bir kızarıklık ve (2) kapillerlerde bölgesel geçirgenlik artışı ile dakikalar içinde deride sınırlı alanlarda şişmeye neden olur. Şişme bölgelerine genel olarak *ürtiker* denir. Antijenle karşılaşmadan önce uygulanacak antihistaminik ilaç ürtiker gelişimini engeller.

Saman Nezlesi. Saman nezlesinde alerjen-reajin reaksiyonu burunda meydana gelir. Reaksiyon ile açığa çıkan histamin intranazal bölgesel damar genişlemesi ile kapiller basınç artışı ve kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Her iki etki hızla burun dokusuna sıvı sızmasını ve burun mukozasının şişmesini ve salgı yapmasını sağlar. Burada da antihistaminik ilaçların kullanımı şişmeyi engeller. Ancak alerjen-reajin reaksiyonunun diğer ürünleri, burunda iritasyon ile ilaç tedavisine rağmen tipik hapşırma sendromuna yol açmaya devam eder.

Astım. Astım çoğunlukla "alerjik" tipteki kişilerde ortaya çıkar. Bu durumda alerjen-reajin reaksiyonu akciğer bronşiyollerinde gerçekleşir. Bu süreçte mast hücrelerinden serbestlenen en önemli ürünün bronşiyol düz kaslarında kasılmaya yol açan *yavaş reaksiyon gösteren anafilaksi maddesi* (üç lökotrienin karışımı) olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, kişinin solunum sorunu olur ve alerjik reaksiyonun ürünleri ortamdan uzaklaştırılıncaya dek sürer. Antihistaminiklerin verilmesi astımın gelişimine az etkili olur, çünkü histaminin astım reaksiyonlarının gelişiminde önemli bir rolü yoktur.

Kaynaklar

Akdis CA: Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat Med 18:736, 2012.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest 118:413, 2008.

Bel EH: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Card CM, Yu SS, Swartz MA: Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest 124:943, 2014.

Galli SJ, Tsai M: IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med 18:693, 2012.

Heath WR, Carbone FR: The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. Nat Immunol 14:978, 2013.

Holtzman MJ: Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Invest 122:2741, 2012.

Islam SA, Luster AD: T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. Nat Med 18:705, 2012.

Kemper C, Köhl J: Novel roles for complement receptors in T cell regulation and beyond. Mol Immunol 56:181, 2013.

Liu Z, Davidson A: Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. Nat Med 18:871, 2012.

Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature 449:819, 2007.

Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K: Causes, consequences, and reversal of immune system aging. J Clin Invest 123:958, 2013.

Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D: Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. Lancet 382:809, 2013.

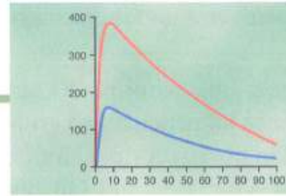
Nabel GJ: Designing tomorrow's vaccines. N Engl J Med 368:551, 2013.

Ransohoff RM, Brown MA: Innate immunity in the central nervous system. J Clin Invest 122:1164, 2012.

Theofilopoulos AN: TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. J Clin Invest 122:3464, 2012.

Wahren-Herlenius M, Dörner T: Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. Lancet 382:819, 2013.

Welner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells. Nat Rev Immunol 8:95, 2008.



Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu

ANTİJEN ÖZELLİĞİ KANDA İMMÜN REAKSİYONLARA YOL AÇAR

Kan transfüzyonu bir kişiden diğerine ilk kez denendiğinde eritrositlerin hemen ya da gecikmiş aglütinasyona ve hemolize uğraması sonucunda sıklıkla ölüme yol açan tipik transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkmıştır. Daha sonra, farklı kişilerin kanlarının farklı antijen ve immün özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle bir kanın plazmasındaki antikorların diğer bir kanın alyuvarlarının yüzey antijenleri ile reaksiyona girebileceği keşfedilmiştir. Uygun önlemlerin sağlanması halinde, alıcı ve verici kanlarında transfüzyon reaksiyonuna yol açacak antijen ve antikorların olup olmadığı önceden belirlenebilmektedir.

KAN HÜCRELERİNDE ANTİJENLERİN ÇEŞİTLİLİĞİ

İnsan kan hücrelerinin hücre zarı yüzeylerinde, her biri antijen-antikor reaksiyonlarına yol açabilen en az 30 adet sık görülen antijen ve daha nadir olarak gözlenen yüzlerce farklı antijen bulunmuştur. Bu antijenlerin çoğu zayıftır ve bu nedenle de başlıca akrabalık tayininde kullanılan genlerin kalıtımı ile ilgili araştırmalar için önem taşırlar.

İki grup antijen diğerlerine göre daha sık kan transfüzyonu reaksiyonlarına neden olurlar. Bunlar *O-A-B* antijen sistemi ve *Rh* sistemidir.

O-A-B KAN GRUPLARI

A VE B ANTİJENLERİ-AGLÜTİNOJENLERİ

A ve B tipi antijenler insan nüfusunun büyük bir çoğunluğunda alyuvarlarının zarında bulunurlar. Bunlar (kan hücrelerinin aglütinasyonuna neden oldukları için *aglütinojen* de denilir) kan transfüzyonu reaksiyonlarına en fazla yol açan antijenlerdir. Antijenlerin kalıtılma şekli nedeniyle, insan kan hücrelerinde bu antijenlerin sadece biri ya da ikisi bulunabilir veya hiçbiri bulunmayabilir.

Başlıca O-A-B Kan Grupları. Bir insandan diğerine kan transfüzyonu sırasında, alıcının ve vericinin kanları **Tablo 36-1**'de gösterildiği gibi iki aglütinojenin bulunup bulunmamasına göre dört ana O-A-B kan grubuna ayrılır. A veya B aglütinojeninin ikisinin de bulunmaması durumunda kan grubu *O grubudur.* Sadece A aglütinojeni varsa *A grubu*, sadece B aglütinojeni varsa *B grubu*, A ve B aglütinojeni birlikte varsa *AB grubudur.*

Aglütinojenlerin Genetik Olarak Belirlenmesi. ABO kan gruplarının genetik lokusu üç allele sahiptir. Bu üç allel, I^A, I^B ve I^o, üç kan grubu tipini belirler. Biz bu allelleri "A", "B" ve "C" olarak isimlendiriyoruz, ancak genetikçiler sıklıkla alleleri bir sembolün farklı varyasyonları şeklinde gösterirler. Burada kullanılan sembol "I"dır.

Tip O alleli büyük oranda işlevsizdir ve hücreler üzerinde anlamlı bir Tip O aglütinojeni oluşturmaz. Buna karşılık, Tip A ve Tip B allelleri hücrelerde güçlü A ve B aglütinojenlerinin oluşumuna yol açarlar. Bu nedenle O alleli A ve B allellerinin her ikisine karşı *kodominans* gösterir.

Tablo 36-1'de gösterildiği gibi, 6 olası gen kombinasyonu söz konusudur. Bunlar: OO, OA, OB, AA, BB ve AB'dir. Bu gen kombinasyonlarının her biri *genotip* olarak adlandırılır ve her bireyde sadece bir tanesi bulunur.

Tablo 36-1 Kan Gruplarının Genotipleri, Yapısal Aglütinojenleri ve Aglütininleri

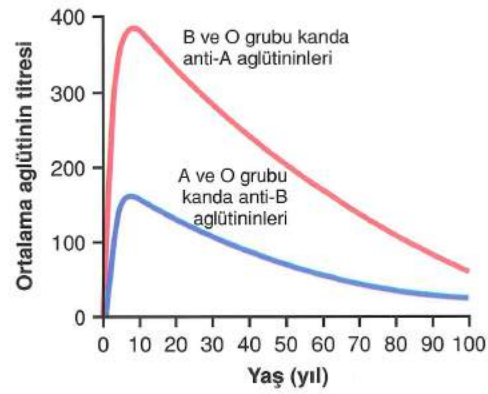
Genotipler	Kan Grupları	Aglütinojenler	Aglütininler
OO	O	–	Anti-A ve Anti-B
OA veya AA	A	A	Anti-B
OB veya BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A ve B	–

Yine **Tablo 36-1**'de görüleceği gibi, genotipi OO olan bir kişide aglütinojen bulunmaz ve bu nedenle kan grubu O'dur. Genotipi OA veya AA olan bir kişi A tipi aglütinojen üretmektedir ve kan grubu A'dır. Genotipi OB veya BB olanın kan grubu B, genotipi AB olanın kan grubu ise AB'dir.

Farklı Kan Gruplarının Görece Sıklıkları. Farklı kan gruplarının sıklığı yaklaşık aşağıdaki gibidir:

O	%47
A	%41
B	%9
AB	%3

Bu oranların gösterdiği gibi O ve A genleri sık, B geni seyrek bulunmaktadır.



Şekil 36-1. Farklı kan gruplarına sahip kişilerin plazmalarında anti-A ve anti-B aglütininlerinin ortalama titreleri.

AGLÜTİNİNLER

Bir bireyin alyuvarlarında A tipi aglütinojen *bulunmuyorsa* plazmasında *anti-A aglütinini* olarak bilinen antikorlar gelişir. Aynı şekilde alyuvarlarında B tipi aglütinojen *yoksa* plazmada *anti-B aglütinini* olarak bilinen antikorlar gelişir.

Bu nedenle, yine **Tablo 36-1**'de görüleceği üzere O grubu kan aglütinojen içermese de *anti-A* ve *anti-B aglütininlerinin* ikisini birlikte içerir. A grubu kan A tipi aglütinojeni ve anti-B aglütinini; B grubu kan B tipi aglütinojeni ve anti-A aglütinini içerir. Son olarak, AB grubu kan ise A ve B tipi aglütinojenlerin her ikisini birlikte bulundururken aglütinin içermez.

Farklı Yaşlarda Aglütinin Titreleri. Doğumdan hemen sonra, plazmadaki aglütininlerin düzeyi hemen hemen sıfırdır. Doğumdan 2-8 ay kadar sonra bebek aglütinin üretmeye başlar. Hücrelerinde A aglütinojeni yoksa anti-A aglütinini, B aglütinojeni yoksa anti-B aglütinini yapar. **Şekil 36-1,** farklı yaşlardaki anti-A ve anti-B titrelerindeki değişimi göstermektedir. Antikor titresi 8-10 yaşlarında en yüksek seviyeye ulaşır, ilerleyen yaşla birlikte yavaş yavaş azalır.

Plazmadaki Aglütininlerin Kaynağı. Aglütininler diğer çoğu antikorlar gibi gama globulin yapısındadır ve kemik iliği ve lenf bezinde diğer antikorları üreten hücrelerce üretilirler. Bunların çoğu IgM ve IgG yapısında immünglobulin molekülleridir.

Bu aglütininler neden alyuvarlarında kendi aglütinojeni olmayan bireylerde üretilmektedirler? Bu sorunun yanıtı besinler, bakteriler ve diğer yollarla küçük miktarlarda A ve B tipi antijenlerin vücuda girmesi ve anti-A ve anti-B aglütininin yapımını başlatmalarıdır.

Örneğin, A kan grubu olmayan bir alıcıya A grubu antijenin infüzyonu tipik olarak immün yanıta ve öncekinden daha büyük miktarlarda anti-A aglütinini oluşumuna yol açar. Ayrıca yeni doğanda hemen hiç aglütinin olmaması aglütinin yapımının doğumdan sonra olduğunu gösterir.

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARINDA AGLÜTİNASYON GELİŞİMİ

Anti-A veya anti-B içeren plazma ile A ve B aglütinojenlerine sahip eritrositler karıştırıldığında aglütininlerin alyuvarlara yapışması sonucunda aglütinasyon gelişir. Aglütininlerin iki (IgG tipi) veya 10 (IgM tipi) adet bağlanma bölgeleri olduğundan tek bir aglütinin iki veya daha fazla alyuvarı aynı anda bağlayabilir ve bu şekilde hücrelerin birbirine yapışmasına yol açar. Bu durum "aglütinasyon" adı verilen kümeleşme olayına yol açar. Daha sonra bu kümeler dolaşım sistemindeki küçük damarları tıkarlar. Birkaç saatle gün arasında değişen sürede hücrelerin fiziksel bozulmaları veya fagositik beyaz kan hücrelerinin aglütine olmuş hücrelerin zarlarını parçalaması ile hücreler yıkılırlar ve plazmaya hemoglobin serbestlenir. Bu olay alyuvarların *"hemoliz"*i olarak adlandırılır.

Bazı Transfüzyon Reaksiyonlarında Akut Hemoliz Oluşur. Alıcı ve verici kanlarının uyumsuz olduğu durumda, bazen dolaşımdaki kan hücrelerinde çok hızlı hemoliz oluşur. Bu durumda antikorlar kompleman sistemini aktifleyerek alyuvarlarının lizisine yol açarlar. Bölüm 35'de tanımlandığı gibi bu süreç kompleman sisteminin proteolitik enzimleri *(litik kompleks)* serbestlemesi ve hücre zarlarını parçalaması ile ortaya çıkar. *Ani* damar içi hemoliz, *gecikmiş* hemolize bağlı olarak ortaya çıkan aglütinasyona göre daha az görülür.

Tablo 36-2 Farklı Kan Gruplarına Ait Hücrelerin Serumdaki Anti-A ve Anti-B Aglütininleri ile Gösterdikleri Aglütinasyona Göre Kan Grubunun Belirlenmesi

	Serum	
Alyuvar Tipleri	Anti-A	Anti-B
O	–	–
A	+	–
B	–	+
AB	+	+

Çünkü lizisin oluşabilmesi için yalnız yüksek antikor titresi değil, farklı bir antikor tipinin (başlıca IgM) de bulunması gerekir. Bu antikorlara *hemolizin* adı verilir.

KAN GRUBU TAYİNİ

Bir kişiye kan transfüzyonu yapılmadan önce kanların uygun şekilde eşleşebilmesi için alıcı ve verici gruplarının belirlenmesi gerekir. Bu işlem *kan grubu tiplemesi ve eşleşmesi* olarak adlandırılır ve şu şekilde yapılır: Öncelikle, alyuvarlar plazmadan ayrılır ve serum fizyolojik ile sulandırılır. Daha sonra bir miktar kan anti-A aglütinini ile, diğer bir miktar kan da anti-B aglütinini ile sulandırılır. Birkaç dakika sonra karışımlar mikroskop altında değerlendirilir. Eğer eritrositler kümeleşmişlerse, yani "aglütinasyon" varsa, antijen-antikor reaksiyonu olmuş demektir.

Tablo 36-2, dört kan grubunun her biri için aglütinasyonun varlığı (+) ya da yokluğunu (-) göstermektedir. O grubu alyuvarlar aglütinojene sahip değildirler, bu nedenle anti-A ve anti-B aglutininlerle reaksiyon vermezler. A grubu kan, A tipi aglütinojen bulundurduğu için anti-B aglutininlerle aglütinasyon oluşturur. B grubu kanda B aglütinojenleri vardır ve anti-B aglütininleri ile aglütinasyon yapar. AB grubu kan ise, A ve B aglütinojenlerine sahiptir ve her iki tip aglütininle aglütinasyon yapar.

Rh KAN GRUPLARI

O-A-B sistemi ile birlikte Rh sistemi de kan transfüzyonununda önem taşır. O-A-B sistemi ile Rh sistemi arasındaki en önemli fark, O-A-B sisteminde transfüzyon reaksiyonlarına yol açan plazma aglütininlerinin kendiliğinden gelişmesine karşın Rh sisteminde spontan aglütininlerin hemen hiç oluşmamasıdır. Bunun yerine, ciddi bir transfüzyon reaksiyonu oluşturacak düzeyde aglütinin oluşumu için kişinin Rh antijeni içeren kan transfüzyonu gibi, daha öncesinde Rh antijenine yüksek dozda maruz kalması gereklidir.

Rh Antijenleri - "Rh-pozitif" ve "Rh-negatif" Kişiler. Rh antijenlerinin *Rh faktörü* olarak adlandırılan ve sık görülen 6 tipi vardır. Bunlar C, D, E, c, d ve e olarak adlandırılırlar. C antijeni taşıyan bir kişide c antijeni bulunmaz, ancak C antijeni olmayan insanda c antijeni mutlaka vardır. Aynı durum D-d ve E-e antijenleri için de geçerlidir. Aynı zamanda, kalıtım özellikleri nedeniyle her insan her üç antijen çiftinden sadece bir tanesine sahiptir.

Tip D antijen toplumda çok yaygındır ve diğer gruplara göre daha antijeniktir. Bu nedenle, bu antijeni taşıyanlar *Rh-pozitif*, taşımayanlar *Rh-negatif* olarak değerlendirilir. Ancak Rh-negatif kişilerde bile, daha hafif olmak üzere diğer Rh antijenlerinin de transfüzyon reaksiyonlarına yol açabileceği bilinmelidir.

Beyaz ırkın yaklaşık yüzde 85'i Rh-pozitif ve yüzde 15'i Rh-negatiftir. Amerikalı siyah ırkta Rh-pozitifliği yaklaşık yüzde 95, Afrikalı siyah ırkta ise yüzde 100'dür.

Rh İMMÜN YANITI

Anti-Rh Aglütininlerinin Oluşumu. Rh faktörü taşıyan alyuvarlar, kanında Rh faktörü olmayan (yani Rh-negatif) bir kişiye enjekte edildiğinde yavaş bir şekilde anti-Rh aglütininleri oluşur. Aglütinin konsantrasyonu 2-4 ay içinde maksimum düzeye erişir. İmmün yanıtın gelişimi bazı kişilerde daha şiddetli olabilir. Rh faktörü ile birden fazla temas halinde Rh-negatif birey sonunda Rh faktörüne kuvvetli şekilde "duyarlı" hale gelir.

Rh Transfüzyon Reaksiyonlarının Özellikleri. Eğer Rh-negatif bir insan Rh-pozitif kanla daha önceden temas etmemiş ise, bu kişiye Rh-pozitif kanın transfüzyonu ani reaksiyona yol açmaz. Ancak, transfüzyonu izleyen 2-4 hafta içinde yeterli miktara ulaşan anti-Rh antikorlar kanda halen dolaşımda bulunan transfüze alyuvarların aglütinasyonuna yol açabilirler. Bu hücreler daha sonra doku makrofaj sistemi tarafından hemolize uğratılır. Bu nedenle, genellikle hafif bir *gecikmiş* transfüzyon reaksiyonu görülür. Tekrarlanan Rh-pozitif kan transfüzyonu sonrasında ise transfüzyon reaksiyonları artar ve uygunsuz A ya da B grubu kanlardan kaynaklanan reaksiyonlar kadar şiddetli olabilir.

Eritroblastozis Fetalis ("Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı")

Eritroblastozis fetalis, fetus ve yenidoğanın alyuvarlarının aglütinasyonu ve fagositozu ile kendini gösteren bir hastalığıdır. Eritroblastozis fetalis olgularının çoğunda anne Rh-negatif, baba ise Rh-pozitiftir. Bebek babasından Rh-pozitif antijeni alır, anne ise fetusun Rh antijeni ile karşılaştıktan sonra anti-Rh aglütüninlerini geliştirir. Bu

durumda, plasenta yoluyla fetusa geçen annenin aglütininleri alyuvar aglütinasyonuna yol açarlar.

Hastalığın Sıklığı. Birinci Rh-pozitif çocuğa sahip olan Rh-negatif anne genellikle bebeğe zarar verecek ölçüde anti-Rh aglütinin yapamaz. Ancak ikinci Rh-pozitif bebeklerin yaklaşık yüzde 3'ü, üçüncü bebeklerin yaklaşık yüzde 10'u eritroblastozis fetalis bulguları taşır ve izleyen gebeliklerde sıklık giderek artar.

Annenin Antikorlarının Fetus Üzerine Etkisi. Annede gelişen anti-Rh antikorlar plasenta zarı yoluyla yavaş bir şekilde fetusun kanına difüze olur ve fetusun kanında aglütinasyona yol açar. Aglütine olan alyuvarlar daha sonra hemolize uğrar ve hemoglobin kana serbestlenir. Fetusun makrofajları hemoglobini cildin sararmasına yol açan bilirübine çevirirler (sarılık). Antikorlar ayrıca vücudun diğer hücrelerine saldırıp onlara da zarar verebilirler.

Eritroblastozis'in Klinik Tablosu. Sarılık gelişen eritroblastozisli yenidoğan genelde doğum sırasında anemiktir ve anneden gelen anti-Rh aglütininler bebeğin kanında doğumdan sonra 1-2 ay daha bulunup daha çok sayıda alyuvarın yıkımına yol açarlar.

Bebeğin hematopoietik dokuları hemolize uğrayan alyuvarları yenilemeye çalışırlar. Karaciğer ve dalak çok büyür ve normalde gebeliğin ortasında yaptıkları hızla alyuvar üretirler. Hücrelerin hızlı yapımı nedeniyle *çekirdekli blastik hücreler* dahil birçok erken tip hücre dolaşım sistemine verilir. Hastalığa *eritroblastozis fetalis* denilmesinin nedeni de çekirdekli blastik hücrelerin dolaşımda görülmesidir.

Eritroblastozis fetaliste ölüm nedeni genellikle ağır anemi olmakla birlikte, anemiye rağmen yaşayan birçok çocukta bilirübinin sinir hücrelerinde çökmesi sonucu gelişen ve *kernikterus* denilen durum nedeniyle kalıcı mental bozukluklar ya da beynin motor bölgelerinde hasar görülür.

Eritroblastozisli Yenidoğanın Tedavisi. Eritroblastozis fetalisin tek tedavisi yenidoğanın kanının Rh-negatif kanla değiştirilmesidir. Bu durumda 400 mililitre kadar Rh-negatif kan 1,5 saat ve üstü sürede damardan verilirken yenidoğanın kendi Rh-pozitif kanı da uzaklaştırılır. Bu işlem bilirübini düşük tutmak ve kernikterusu önlemek üzere ilk birkaç hafta içinde birkaç kez tekrarlanabilir. Altı ya da daha fazla hafta içinde transfüze edilen Rh-negatif kan bebeğin kendi Rh-pozitif kanı ile yenilenirken anneden gelen anti-Rh aglütininler de yıkılırlar.

Eritroblastozis Fetalisin Önlenmesi. Rh-negatif bir anneden doğan Rh-pozitif bir bebekte ortaya çıkan immün yanıtın baş sorumlusu Rh kan grubu sisteminin D antijenidir. 1970'li yıllarda, annelere hamileliklerinin 28-30'uncu haftalarından itibaren *Rh immünglobulin globini (anti-D antikoru)* uygulamasıyla eritroblastozis fetalis görülme sıklığında dramatik bir azalma sağlanmıştır. Anti-D antikoru aynı zamanda Rh-pozitif bir bebek doğuran Rh-negatif annenin D antijenine karşı duyarlılık geliştirmesini önlemek için de uygulanmaktadır. Bu uygulama annenin ikinci hamileliğinde büyük miktarda D antikoru oluşturma riskini önemli ölçüde azaltır.

Rh immünglobulinin D antijenine karşı duyarlılık gelişimini önleme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat anti-D antikorunun etkilerinden bir tanesinin bebek bekleyen annede, antijenle uyarılan B lenfositlerinde antikor üretimini inhibe etmesidir. Uygulanan anti-D antikoru aynı zamanda plasentayı geçerek gebe annenin kan dolaşımına katılan ve böylelikle D antijenine karşı immün yanıt geliştiren Rh-pozitif fetal alyuvarlarındaki D antijeni bölgelerine yapışır ve bu yolla D antijenine immün cevabı engeller.

KAN UYUŞMAZLIĞINA BAĞLI TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Eğer bir kan grubuna ait vericinin kanı başka bir kan grubundan alıcıya verilirse, *verici kanındaki* alyuvarlarının aglütine olduğu bir transfüzyon reaksiyonu oluşma olasılığı yüksektir. Transfüze edilen kanın *alıcının hücrelerini* aglütinasyona uğratma olasılığı ise düşüktür, çünkü verici kanının plazma kısmı alıcının tüm plazması içinde seyrelir ve infüze edilen aglütininlerin titresi reaksiyona yol açamayacak kadar azalır. Bunun aksine, infüze edilen az miktardaki kan alıcının plazmasındaki aglutinin yoğunluğunu önemli ölçüde seyreltmez. Bu nedenle, alıcının aglütininleri uygunsuz verici hücrelerini aglütine eder.

Daha önce açıklandığı gibi, tüm transfüzyon reaksiyonları sonunda ya hemolizinlere bağlı ani hemolize veya kümeleşmiş hücrelerin fagositozuna bağlı geç hemolize neden olur. Alyuvarlardan serbestlenen hemoglobin fagositler tarafından bilirübine çevrilir ve Bölüm 71'de tartışıldığı gibi, karaciğer tarafından safraya verilir. Vücut sıvılarındaki bilirübin yoğunluğu sıklıkla vücut dokularına ve cilde *sarı safra pigmenti rengi* verecek ölçüde artarak *sarılık* yapar. Ancak karaciğer işlevi normal ise, safra pigmenti karaciğer safrası yoluyla bağırsaklara atılacağından bir gün içinde hemolize uğrayan kan miktarı 400 mililitreyi aşana dek sarılık görülmez.

Transfüzyon Reaksiyonlarından Sonra Akut Böbrek Yetmezliği. Transfüzyon reaksiyonlarının en ölümcül

etkilerinden biri, birkaç dakika ile birkaç saat içinde başlayabilen ve böbrek yetmezliğinden hastayı ölüme götürebilen *böbrek yetmezliğidir.*

Böbrek yetmezliğinin 3 nedeni olduğu düşünülmektedir: Birincisi, transfüzyon reaksiyonu sırasında gelişen antijen-antikor yanıtının hemolize uğrayan kandan böbrekte şiddetli vazokonstriksiyona yol açan toksik maddelerin serbestlenmesine neden olmasıdır. İkincisi, hemolize uğrayan hücrelerde toksik maddelerin yapımına ve immün yanıta ek olarak alıcının dolaşımındaki alyuvarların kaybı neticesinde sıklıkla dolaşım şoku oluşur. Bu durumda, arteryel kan basıncı çok düşer, böbrek kan akımı ve idrar debisi azalır. Üçüncü olarak ise, dolaşan kana serbestlenen serbest hemoglobin miktarının *"haptoglobin"*in (küçük miktarlarda hemoglobini bağlayan bir plazma proteini) bağlayabileceği miktarı aşması durumunda, fazla hemoglobin glomerül zarlarından böbrek tübüllerine sızar. Eğer bu miktar az ise, tübül epitelinden kana geri emilir ve zarar vermez, ancak miktar çok ise sadece küçük bir kısmı emilebilir. Ancak su emiliminin devam etmesi nedeniyle tübülde hemoglobin konsantrasyonu artmaya devam eder ve tübüllerde çökerek tıkanmaya yol açar. Böylece böbrekte vazokonstriksiyon, dolaşım şoku ve tübüllerde tıkanma hep birlikte akut böbrek yetmezliğine yol açarlar. Eğer tıkanma tam olur ve yetmezlik düzelmez ise hasta yapay böbrek ile tedavi edilmediği sürece, Bölüm 32'de açıklandığı gibi, bir hafta ile 12 gün içinde kaybedilir.

DOKU VE ORGAN NAKLİ

Alyuvarların transfüzyon reaksiyonlarına yol açan farklı antijenlerinin çoğu, başka antijenlerle birlikte, vücudun diğer hücrelerinde de bulunur. Sonuçta, alıcının vücudunda herhangi bir yere nakledilen yabancı hücreler immün reaksiyonlara yol açabilir. Diğer bir deyişle, çoğu alıcı, yabancı bakteriler ya da alyuvarların istilasına direndiği gibi yabancı doku hücrelerinin istilasına da direnir.

Otogreftler, İzogreftler, Allogreftler ve Ksenogreftler. Aynı canlının bir bölgesinden başka bir bölgesine doku ya da tüm organ nakline *otogreft;* tek yumurta ikizinin birinden diğerine nakle *izogreft;* bir insandan diğerine ya da aynı türde iki hayvan arasındaki nakle *allogreft* ve bir hayvandan insana ya da iki farklı hayvan türü arasındaki nakle *ksenogreft* denir.

Hücresel Dokuların Nakli. *Otogreft* ve *izogreftlerde* nakledilen hücreler alıcı ile hemen tamemen aynı tip antijenleri taşırlar ve yeterli kan dolaşımı sağlandığı sürece normal yaşamlarını sürdürürler.

Diğer taraftan, *ksenogreftlerde* ise hemen her zaman immün reaksiyon olur ve immün reaksiyonları önleyecek özgül bir tedavi uygulanmadığı sürece nakli izleyen 1 gün ile 5 hafta içinde greftteki hücreler ölür.

Bir insandan diğerine deneysel olarak ya da tedavi amacıyla başarılı bir şekilde nakledilen farklı organ ve dokular arasında cilt, böbrek, kalp, karaciğer, salgı bezleri, kemik iliği ve akciğer sayılabilir. Kişiler arasında uygun doku "eşlemeleri" ile birçok böbrek allogrefti 5-15 yıl, karaciğer ve kalp allogreftleri ise 1-15 yıl süreyle yaşamaktadır.

NAKLEDİLEN DOKUDA İMMÜN REAKSİYONU YENME GİRİŞİMLERİ

Belirli doku ve organların nakledilmesinin yüksek önem taşıması nedeniyle nakille ilişkili antijen-antikor reaksiyonlarını önlemek üzere ciddi girişimler yapılmıştır. Aşağıda sözü edilen özgül yöntemlerin belli ölçüde klinik ve deneysel başarı sağladığı görülmüştür.

Doku Tiplemesi—İnsan Lökosit Antijen Kompleksi. Greft reddinden sorumlu en önemli antijenler *insan lökosit antijen (HLA) antijenleri* olarak adlandırılan bir komplekstir. Yüz elli kadar farklı tipi olmakla birlikte, her insanın hücre zarlarında bu antijenlerin ancak altı tanesi bulunur. Böylece, trilyonun üstünde farklı kombinasyon oluşmaktadır. Sonuç olarak, tek yumurta ikizleri hariç iki farklı bireyin altı aynı HLA antijenini taşıması neredeyse olanaksızdır. Bu antijenlerin herhangi birine ciddi bağışıklık yanıtı gelişmesi greft reddine yol açabilir.

HLA antijenleri doku hücrelerinin yanısıra lökositlerde de bulunurlar. Bu nedenle, bu antijenler için doku tiplemesi kandan izole edilen lenfositlerin zarları üzerinde yapılır. Lenfositler uygun anti-serum ve komplemanla karıştırılırlar; inkübasyon sonrası lenfositlerde zar hasarı olup olmadığı özel bir boyanın lenfositler tarafından alınma hızı değerlendirilerek saptanır.

Bazı HLA antijenlerinin antijenik özelliği fazla değildir, bu nedenle allogreft kabulü için alıcı ve verici arasında bazı antijenlerin tam uyumu zorunlu değildir. Alıcı ve verici arasında mümkün olan en yakın uyumun sağlanması ile greft işlemleri daha az tehlikeli hale gelmiştir. Doku tiplemesinde en uygun eşleşmeler kardeşler ile ebeveyn ve çocuk arasındadır. Tek yumurta ikizlerinde tam uyum vardır ve aralarındaki nakillerde doku reddi yanıtı hemen hiçbir zaman görülmez.

Greft Reddinin İmmün Sistemin Baskılanması ile Önlenmesi

Eğer immün sistem tamamen baskılanmış olsaydı, greft reddi olmayacaktı. Gerçekte, immün sistemi ciddi olarak baskılanmış bir kişide greft uygulaması, reddi önleyici tedavi uygulanmaksızın başarılı olabilir. Fakat normal bir kişide en iyi doku tiplemesi ile bile, allogreftler immün sistemi baskılayıcı terapötik işlemler uygulanmadan

nadiren birkaç hafta doku reddine karşı dayanabilir. T hücreleri greft hücrelerini öldürmede immün sistemin önemli bir bölümünü oluşturduğu için bunların baskılanması plazma antikorlarının baskılanmasından çok daha önemlidir. Bu amaçla kullanılan ilaçların bazıları aşağıda verilmiştir:

1. Böbreküstü bezi korteksinden izole edilen glikokortikoid hormonlar (veya glikokortikoid-benzeri etkiye sahip ilaçlar) başta interlökin-2 (IL-2) olmak üzere birçok sitokini kodlayan geni inhibe ederler. IL-2 T hücrelerinin çoğalması ve antikor yapımı için gerekli bir faktördür.
2. Lenfoid sisteme toksik etki yapan ilaçlar; bunlar başta azatiyoprin olmak üzere antikor yapımını ve T hücresi gelişimini durdururlar.
3. Siklosporin ve takrolimus, yardımcı T hücresi yapımı üzerine özgül inhibitör etkisiyle özellikle T-hücre aracılı doku reddi reaksiyonunun durdurulmasında etkilidir. Tüm diğer ilaçların içinde immün sistemin diğer bölümlerini baskılamadığı için en değerli ilaç olarak gösterilmektedir.
4. İmmüniteyi baskılayan antikor tedavisi; spesifik olarak anti-lenfosit veya IL-2 reseptörlerini hedef alan antikorlarla yapılır.

Bu ilaçların kullanımı kullanıcıyı enfeksiyon hastalıklarına karşı korunmasız bırakır; bu nedenle, bazen bakteriyel ve viral hastalıklar artar. Ayrıca, kanser sıklığı immün sistemi baskılanmış kişide birkaç kat artmıştır; çünkü immün sistem olasılıkla erken kanser hücrelerini henüz çoğalmadan yok etmede önemli rol oynamaktadır.

İnsanlarda canlı doku transplantasyonu immün sistemi baskılayan yeni ilaçların geliştirilmesiyle önemli başarılar sağlamıştır. Gelecekte immün sistemi baskılayan yeni ilaçların dahil edilmesiyle birlikte başarılı organ nakillerinin sayısı hızla artacaktır. İmmüniteyi baskılayan ilaçların kullanımındaki güncel yaklaşım, ilaçların doku reddini önleyecek etkileri ile istenmeyen yan etkileri arasında denge kurmaya yöneliktir.

Kaynaklar

Alpdogan O: Advances in immune regulation in transplantation. Discov Med 15:150, 2013.

An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 141:367, 2008.

Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. Curr Opin Hematol 15:625, 2008.

Dalloul A: B-cell-mediated strategies to fight chronic allograft rejection. Front Immunol 4:444, 2013.

Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. Nat Rev Immunol 7:52, 2007.

Nouël A, Simon Q, Jamin C, et al: Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation. Front Immunol 5:11, 2014.

Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. Br J Haematol 140:3, 2008.

Poluektov YO, Kim A, Sadegh-Nasseri S: HLA-DO and its role in MHC class II antigen presentation. Front Immunol 4:260, 2013.

Safinia N, Leech J, Hernandez-Fuentes M, et al: Promoting transplantation tolerance; adoptive regulatory T cell therapy. Clin Exp Immunol 172:158, 2013.

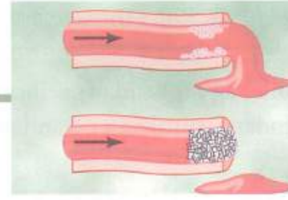
Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1937, 2008.

Singer BD, King LS, D'Alessio FR: Regulatory T cells as immunotherapy. Front Immunol 5:46, 2014.

Watchko JF, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. N Engl J Med 369: 2021, 2013.

Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex. Semin Hematol 44:42, 2007.

Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. Curr Opin Hematol 15:618, 2008.



BÖLÜM 37

ÜNİTE VI

Hemostaz ve Kanın Pıhtılaşması

HEMOSTAZDAKİ OLAYLAR

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi demektir. Bir damar zedelendiği veya yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar: (1) damarda kasılma, (2) trombosit tıkacının oluşumu, (3) kanın pıhtılaşması sonucu kan pıhtısının oluşumu ve (4) fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır.

DAMAR KASILMASI

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra travmanın damar üzerine etkisi ile damar duvarındaki düz kas kasılır; bu kasılma derhal hasarlanan damardan kan kaybını azaltır. Kasılma (1) yerel miyojenik spazm, (2) hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan yerel otokoid faktörler ve (3) sinirsel refleksler sonucu gerçekleşir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duysal uyaranlar ile başlatılır. Ancak, vazokonstriksiyonun büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan yerel *miyojenik kasılma* sonucu gerçekleşir. Daha küçük damarlarda vazokonstriksiyonun büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan *tromboksan* A_2'yi serbestleyen trombositler sorumludur.

Damar ne kadar çok zedelenirse damar spazmının derecesi o kadar büyük olur. Bu spazm dakikalar ve hatta saatlerce sürebilir ve bu süre içinde trombosit tıkacının oluşumu ve kan pıhtılaşması gelişir.

TROMBOSİT TIKACININ OLUŞUMU

Eğer damardaki kesik çok küçükse (aslında vücutta her gün birçok küçük damar delikleri oluşur) genellikle kesik kan pıhtısı yerine *trombosit tıkacı* ile kapatılır. Bu sürecin önemini anlamak için öncelikle trombositlerin doğasını tartışmak önem taşır.

Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Trombositler yuvarlak ya da oval, 1-4 mikrometre çapında küçük disklerdir. Kemik iliğinde *megakaryositlerden* oluşurlar. Megakaryositler kemik iliğinde çok büyük hematopoietik hücrelerdir ve kemik iliğinde ya da kana geçtikten bir süre sonra özellikle kapillerlerden geçmeye çalışırlarken parçalanarak küçük trombositleri oluştururlar. Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonları milimetreküpte 150.000-300.000'dir.

Çekirdekleri olmamasına ve çoğalamamalarına karşın trombositler hücrenin birçok işlevsel özelliklerini taşırlar. Sitoplazmalarında (1) trombositlerin kasılmasını sağlayan *aktin* ve *miyozin molekülleri* ile diğer bir kasılabilir protein olan *trombostenin,* (2) çeşitli enzimleri sentezleyen ve çok miktarda kalsiyum iyonlarını depolayan *endoplazmik retikulum* ve *Golgi aygıtının* kalıntıları, (3) mitokondri, *adenozin trifosfat (ATP)* ve *adenozin difosfat (ADP)* oluşturabilen enzim sistemleri, (4) birçok damar ve diğer yerel doku reaksiyonlarını sağlayan yerel hormonlar olan *prostaglandinleri* sentezleyen enzim sistemleri, (5) daha sonra kan pıhtılaşmasıyla ilişkili olarak tartışılacak önemli bir protein olan *fibrin stabilize edici faktör* ve (6) damar endotel hücrelerinin, damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalma ve büyümelerini ve böylece hasarlı damar duvarlarının tamiri için gerekli hücresel büyümeyi sağlayan *büyüme faktörü* bulunur.

Trombositlerin yüzeyini kaplayan *glikoprotein* örtü trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, damar duvarının *hasarlanan* alanlarına, özellikle zedelenen endotel hücrelerine ve damar duvarında daha derinlerde açığa çıkan kollajene yapışmasını sağlar. Aynı zamanda, zarda çok miktarda *fosfolipitler* bulunur, bunlar daha sonra tartışılacağı gibi kan pıhtılaşma sürecini birçok noktada aktifleştirici rol oynar.

Görüldüğü gibi, trombosit çok aktif bir yapıdır. Yarı ömrü kanda 8-12 gündür; bu süre sonunda yaşam süreçleri sona erer ve dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından uzaklaştırılırlar. Trombositlerin yarısından

fazlası kanın dalakta sıkı trabeküler ağ yapısından geçmesi sırasında, makrofajlar tarafından tutularak kandan uzaklaştırılır.

Trombosit Tıkacının Mekanizması

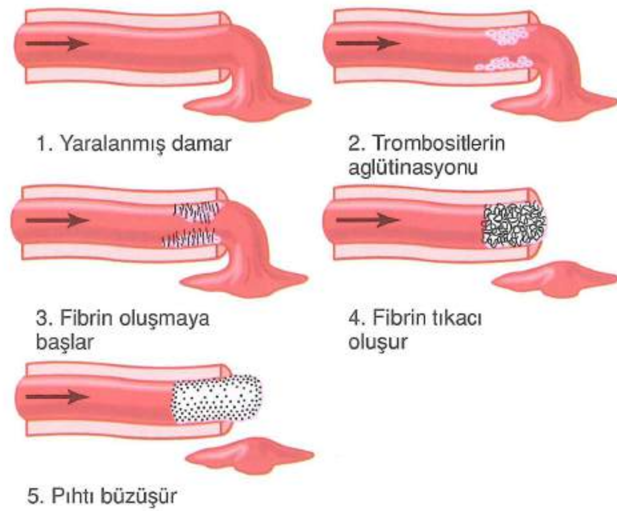
Damar yırtıklarının tamiri trombositlerin önemli bazı işlevlerine dayanmaktadır. Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, özellikle damar yüzeyindeki kollajen liflerine temas ettikleri zaman hızla özelliklerini değiştirirler. Şişmeye başlarlar ve düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız yalancı ayaklar uzatırlar. Kasılabilir proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktörler içeren granüllerin serbestlenmelerini sağlarlar; yapışkan hale gelirler ve dokulardaki kollajene ve plazmadan hasarlı doku içine sızan *von Willebrand faktörü* adı verilen bir proteine tutunurlar; çok miktarda ADP salgılarlar; enzimleri *tromboksan* A_2*'yi* oluştururlar. ADP ve tromboksan daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktifleştirirler ve bu yeni aktiflenmiş ilave trombositler de yapışkanlıkları sayesinde başlangıçta aktiflenmiş trombositlere yapışırlar.

Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı gittikçe artan sayıda trombositin aktifleşmesini ve bu aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktifleştirmesiyle gelişen bir kısır döngüyü başlatarak *trombosit tıkacının* oluşumunu sağlarlar. Başlangıçta zayıf olan bu tıkaç, damar yırtığı küçükse kan kaybını önlemede başarılıdır. Pıhtılaşma sürecinin sonraki basamaklarında, *fibrin iplikleri* oluşarak trombositlere bağlanır ve böylece sıkı ve dayanıklı bir tıkaç oluşur.

Damar Deliklerinin Kapatılmasında Trombosit Mekanizmasının Önemi. Trombosit tıkaç mekanizması, gün içinde binlercesi görülen çok küçük damarlardaki ve endotel hücrelerindeki yırtıkların kapatılması için son derece önemlidir. Gerçekten de, endotel hücrelerindeki çok sayıda küçük delikler genellikle trombositler tarafından kapatılırlar; trombositler endotel hücreleriyle kaynaşarak bir endotel hücre zarının oluşmasını sağlarlar. Trombosit sayısı çok az olan bir kişide, derialtı ve tüm vücut içi dokularda normal kişilerde izlenmeyen, binlerce küçük kanama alanları gelişir.

YIRTILAN DAMARDA KAN PIHTILAŞMASI

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar; hasarlanma hafifse, pıhtılaşma 1-2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktifleştirici maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır. Bu sürecin fiziksel



Şekil 37-1. Hasarlanan kan damarında pıhtılaşma süreci. *(W.H. Seegers: Hemostatic Agents. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1948'den modifiye edilmiştir).*

Tablo 37-1 Kandaki Pıftılaşma Faktörleri ve Eşanlamları

Pıhtılaşma Faktörü	Eşanlamı
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku faktörü	Faktör III; doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Faktör V	Preakselerin; labil faktör; Ac-globulin; (Ac-G)
Faktör VII	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA); prokonvertin; stabil faktör
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF); antihemofilik globulin (AHG); antihemofilik faktör A
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC); Christmas faktörü; antihemofilik faktör B
Faktör X	Stuart faktörü; Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antesedanı (PTA); antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü; HMWK (yüksek molekül ağırlıklı kininojen)
Trombositler	

olayları **Şekil 37-1**'de gösterilmiştir. Önemli pıhtılaşma faktörlerinin listesi **Tablo 37-1**'de verilmiştir.

Damarın yırtılmasından 3-6 dakika sonra, eğer damardaki delik çok geniş değilse, açıklığın tümü ya da damarın

yırtılan ucu pıhtı ile dolar. Yirmi dakika ya da 1 saat sonra pıhtı büzüşür ve damarı daha da fazla kapatır. Daha sonra tartışılacağı gibi, trombositler pıhtının büzüşmesinde de önemli rol oynarlar.

FİBRÖZ ORGANİZASYON VEYA PIHTININ ERİTİLMESİ

Pıhtı bir kez oluştuktan sonra iki ayrı yönde gelişme gösterebilir: (1) *Fibroblastlar* tarafından istila edildikten sonra tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür veya (2) pıhtı eriyebilir. Damar duvarındaki küçük bir delikte oluşan pıhtı genellikle birkaç saat içinde fibroblastlar tarafından istilaya uğrar (bu olay trombositlerden salgılanan *büyüme faktörü* ile kısmen hızlandırılır). Bu işlem, pıhtının tümüyle fibröz dokuya dönüşmesi için yaklaşık 1-2 hafta kadar daha sürer.

Diğer yandan, fazladan kan dokulara sızdığında ve ihtiyaç olmayan yerlerde doku pıhtıları oluştuğunda, genellikle pıhtının kendi içindeki özel maddeler aktif hale geçerler. Bu maddeler enzim gibi işlev görerek pıhtıyı eritirler. Bu konu bölümde daha sonra tartışılacaktır.

KANIN PIHTILAŞMA MEKANİZMASI

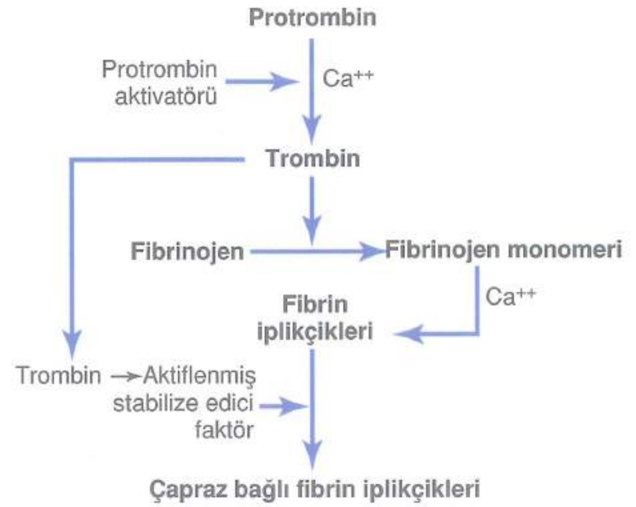
GENEL MEKANİZMA

Kanda ve dokularda kanın pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla önemli madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bunlara *prokoagülan* denilir; diğerleri pıhtılaşmayı inhibe ederler, bunlara ise *antikoagülan* denilir. Kanın pıhtılaşıp pıhtılaşmaması, bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz; ama bir damar zedelendiğinde hasarlanan alandaki prokoagülanlar "aktifleştirilerek" antikoagülanlara baskın hale gelirler ve pıhtı oluşur.

Pıhtılaşma üç temel basamaktan oluşur:

1. Damarın yırtılması ile ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Net sonuç, aktifleştirilen tüm maddelerin *protrombin aktivatörü* denilen bir kompleks oluşturmasıdır.
2. Protrombin aktivatörü *protrombinin trombine* dönüşümünü katalizler.
3. Trombin bir enzim görevi yaparak *fibrinojeni fibrin iplikçiklerine* çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur.

İlk olarak protrombinin trombine dönüşümüyle başlayan pıhtı oluşum mekanizmasını, sonra da geriye dönerek protrombin aktivatörünün oluştuğu pıhtılaşma işleminin ilk basamaklarını tartışacağız.



Şekil 37-2. Protrombinin trombine dönüşümü ve fibrinojenin fibrin iplikçikleri oluşturmak üzere polimerizasyonu.

PROTROMBİNİN TROMBİNE DÖNÜŞÜMÜ

İlk işlem olarak kan damarının yırtılması ya da kandaki bazı özel aktifleştirici maddelerin hasarlanması sonucu protrombin aktivatörü oluşur. İkinci olarak, ortamda yeterli Ca^{++} varlığında, protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşmesine neden olur (**Şekil 37-2**). Üçüncü olarak, trombin 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Dolayısıyla, kanın pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur; çünkü bu noktadan sonraki basamaklar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir.

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositlerin üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir.

Protrombin ve Trombin. Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa2-globulin olan bir plazma proteinidir. Normal olarak plazmada konsantrasyonu yaklaşık 15 mg/dl'dir. Kararlı olmayan bir proteindir ve kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığı ile protrombinin hemen hemen yarısı kadar olan *trombindir.*

Protrombin sürekli olarak karaciğerde sentezlenir ve pıhtılaşma için sürekli olarak vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Eğer karaciğerde protrombin üretimi azalırsa, plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın çok altına düşer.

Diğer birkaç pıhtılaşma faktörüne benzer şekilde, protrombinin normal oluşumu için de karaciğerin *K vitaminine* gereksinimi vardır. Bu nedenle, K vitamini eksikliği veya normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini, kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir.

FİBRİNOJENİN FİBRİNE DÖNÜŞÜMÜ-PIHTI OLUŞUMU

Karaciğerde Oluşan Fibrinojen Pıhtılaşma için Önemlidir. Fibrinojen plazmada 100-700 mg/dl miktarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı (340.000) bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu da azalır.

Büyük molekül yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen hücrelerarası sıvılara sızar. Fibrinojen pıhtılaşma işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu için de hücrelerarası sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerlerin geçirgenliği patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine sızar ve plazma ve tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılar da pıhtılaşır.

Fibrin Oluşturmak Üzere Trombinin Fibrinojene Etkisi. Trombin, zayıf proteolitik etkisi olan protein yapısında bir *enzimdir.* Fibrinojen üzerine etkiyle her bir fibrinojen molekülünden düşük molekül ağırlıklı dört peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül *olan fibrin monomerini* oluşturur. Böylece, fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının *retikulumunu* oluşturacak olan *uzun fibrin iplikçiklerine* polimerize olurlar.

Polimerizasyonun erken evrelerinde fibrin monomer molekülleri zayıf kovalan olmayan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin retikulumunu oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. *Fibrin-stabilize edici faktör* adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden de serbestlenen bir madde bu işlemi sağlar. Fibrin-stabilize edici faktör fibrin liflerine etki etmeden önce kendisi aktifleştirilmelidir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin-stabilize edici faktörü de aktifleştirir. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında *kovalen bağlar* ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısını kuvvetlendirir.

Kan Pıhtısı. Pıhtı tüm yönlerde uzanan ve kan hücreleri, trombositler ve plazmayı içinde tutan fibrin yumağından oluşmuştur. Fibrin iplikçikleri kan damarlarının hasarlanan yüzeylerine de yapışır; böylece pıhtı herhangi bir damar yırtığını kapatır ve kan kaybını önler.

Pıhtının Büzüşmesi ve Serumun Oluşumu. Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dakika içinde pıhtı içindeki sıvının çoğu ayrılır. Bu açığa çıkan sıvıya *serum,* denir; çünkü içinden fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörleri uzaklaştırılmıştır. Bu yönüyle serum plazmadan farklıdır. Bu faktörlerin yokluğu nedeniyle serum pıhtılaşamaz.

Pıhtının büzüşmesinde trombositler gereklidir. Bu nedenle, pıhtının büzüşememesi dolaşımdaki trombosit sayısının azaldığının bir göstergesidir. Kan pıhtısı içindeki trombositlerin elektron mikrografileri, trombositlerin farklı iplikçikleri birbirine bağlayacak şekilde fibrin iplikçiklerine bağlandıklarını göstermektedir. Bunun yanı sıra, pıhtının içinde tutulan trombositler *fibrin stabilize edici faktör* gibi bazı prokoagülan maddeleri serbestlemeye devam ederek komşu fibrin iplikçikleri arasında daha fazla çapraz bağların oluşumunu sağlarlar. Ayrıca trombositler, yapılarında bulunan kasılabilir proteinler olan trombostenin, aktin ve miyozin moleküllerini aktifleştirerek fibrine bağlı trombositlerin güçlü şekilde kasılmalarına yol açarlar ve bu şekilde pıhtı kasılmasına doğrudan katılırlar. Bu aynı zamanda fibrin ağının küçülmesine yardım eder. Kasılma trombin ve aynı zamanda trombositlerin mitokondri, endoplazmik retikülum, Golgi aygıtı gibi organellerindeki kalsiyum depolarından serbestlenen kalsiyum iyonları tarafından aktifleşir ve hızlandırılır.

Pıhtı büzüştüğünde, yırtılan kan damarlarının uçları birbirlerine doğru çekilir ve böylece olasılıkla hemostazın son aşamasına da katılmış olur.

PIHTI OLUŞUMUNDA POZİTİF GERİBİLDİRİM

Kan pıhtısı gelişmeye başlar başlamaz dakikalar içinde çevresindeki kana da yayılır. Yani, pıhtının kendisi bir pozitif geribildirim başlatarak daha fazla pıhtılaşmaya neden olur. Pıhtılaşmanın en önemli nedenlerinden biri, trombinin proteolotik aktivitesinin fibrinojenin yanı sıra diğer birçok pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmasıdır. Örneğin, trombin protrombin üzerine doğrudan proteolitik etki göstererek daha fazla trombin oluşmasına yol açar ve bu da protrombin aktivatörü oluşumunda sorumlu pıhtılaşma faktörleri üzerine etkindir. (Daha sonraki paragraflarda tartışılacağı gibi bu etkiler, faktör VIII, IX, X, XI ve XII'nin etkinliklerinin hızlandırılması ve trombositlerin agregasyonudur). Kritik miktarda trombin oluştuğunda, daha fazla kanın pıhtılaşmasına ve daha fazla trombin meydana gelmesine yol açan bir pozitif geribildirim gelişir; böylece kan pıhtısı kanama durduruluncaya kadar büyümeye devam eder.

PIHTILAŞMANIN BAŞLAMASI: PROTROMBİN AKTİVATÖRÜNÜN OLUŞUMU

Buraya kadar pıhtılaşma işleminin kendisi tartışıldıktan sonra artık en başta pıhtılaşmayı başlatan daha karmaşık mekanizmalara dönmek gerekmektedir. Bu mekanizmalar, (1) damar duvarının ve komşu dokuların travmaya uğraması, (2) kanın travmaya maruz kalması veya (3) kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kollajenle ve kan damarı dışındaki diğer doku elemanlarıyla teması sonucu harekete geçerler. Her durumda, bu olay *protrombin aktivatörü* oluşumuna yol açar ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaşma aşamalarının oluşmasına neden olur.

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur: (1) damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan *ekstrensek yol* ve (2) kanın kendi içinde başlayan *intrensek yol*.

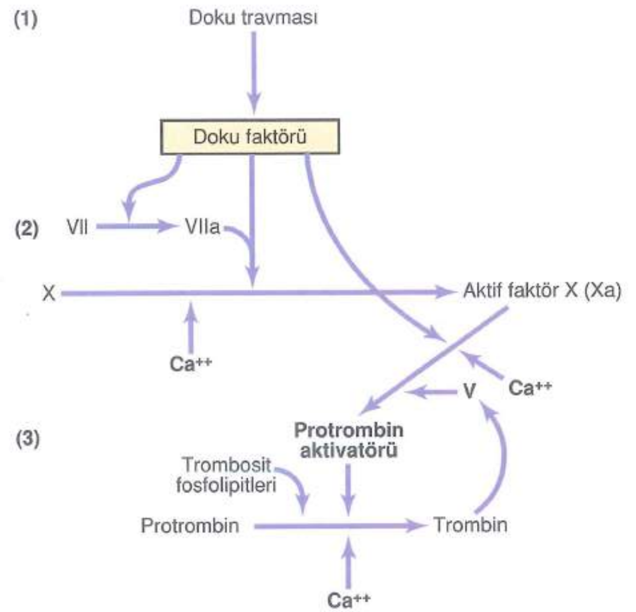
Hem ekstrensek ve hem de intrensek yolda *pıhtılaşma faktörleri* adı verilen bir seri farklı plazma proteinleri önemli rol oynar. Bunlar çoğunlukla proteolitik enzimlerin *aktif olmayan* şekilleridir. Aktif şekle dönüştürüldüklerinde enzim etkileriyle pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonlarına neden olurlar.

Tablo 37-1'de sıralanan pıhtılaşma faktörlerinin çoğu Romen rakamlarıyla belirtilirler. Aktif şekilde oldukları belirtilmek istendiğinde ise Romen rakamının ardına bir küçük "a" harfi eklenir; örneğin, Faktör VIII'in aktif şekli VIlla olarak gösterilir.

Pıhtılaşmanın Başlatılmasında Ekstrensek Yol

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrensek yol, damar duvarının veya damar dışı dokuların travmaya uğraması ile başlar ve **Şekil 37-3**'te gösterilen aşamalar doğrultusunda gelişir:

1. *Doku faktörünün serbestlenmesi.* Travmatize dokudan *doku faktörü* ya da *doku tromboplastini* denilen çeşitli faktörlerin oluşturduğu bir bileşim serbestlenir. Bu faktör başlıca doku zarlarından kaynaklanan fosfolipitler ve önemli bir *proteolitik enzim* içeren bir *lipoprotein kompleksinden* oluşur.
2. *Faktör X'un aktifleşmesi-Faktör VII ve doku faktörünün rolü.* Doku faktörünün lipoprotein kompleksi pıhtılaşma Faktörü VII ile kompleks oluşturur ve kalsiyum iyonlarının varlığında Faktör X üzerine enzimatik etki göstererek *aktif Faktör X'u* (Xa) oluşturur.
3. *Aktif faktör X'un protrombin aktivatörü oluşturma etkisi-Faktör V'in rolü.* Aktif Faktör X hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipitleriyle ya da trombositlerden serbestlenen fosfolipitlerle birlikte Faktör V ile birleşerek *protrombin aktivatörü* denilen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde, kalsiyum iyonlarının (Ca^{++}) varlığında, bu protrombini trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta, protrombin aktivatörü kompleksi içindeki Faktör V aktif değildir; ancak pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında, trombinin proteolitik etkisiyle Faktör V aktifleşir. Bu daha sonra protrombinin aktifleşmesini güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece, son protrombin aktivatör kompleksinde, aktif Faktör X protrombini trombine çeviren gerçek bir proteaz görevi yapar. Aktif Faktör V bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve trombosit fosfolipitleri ise olayı daha da hızlandırırlar. İşlem bir kez başladıktan sonra, trombinin Faktör V üzerinden, *pozitif geribildirim* etkisiyle tüm olayı hızlandırdığına özellikle dikkat ediniz.

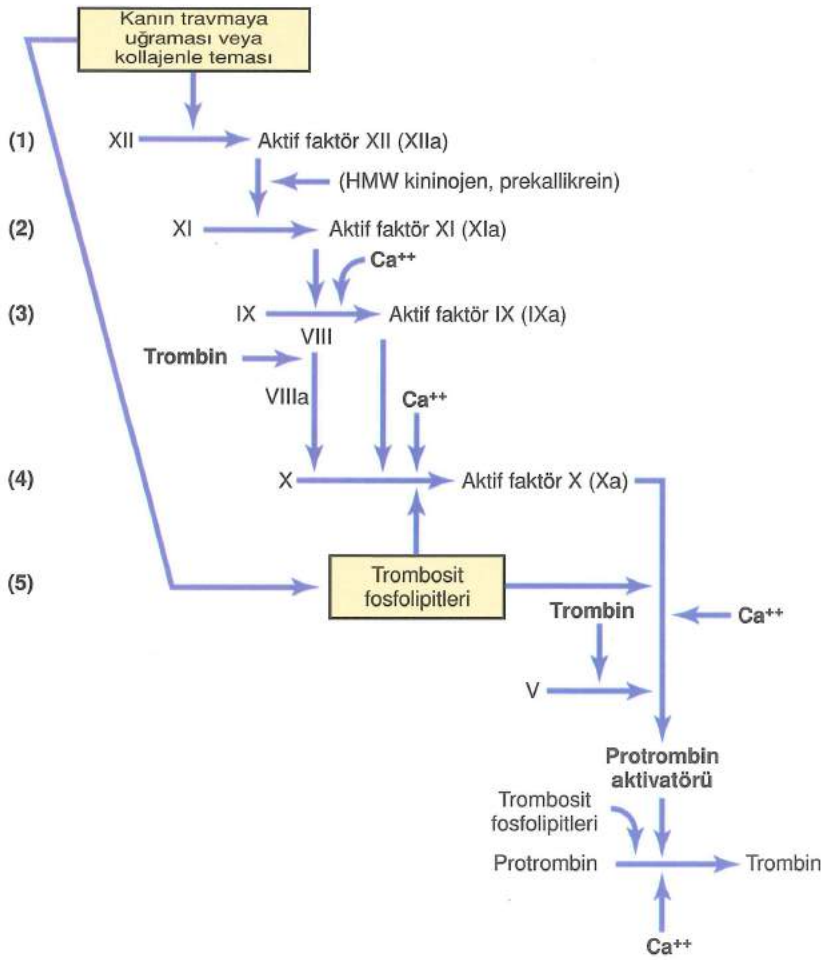


Şekil 37-3. Pıhtılaşmanın başlatılmasında ekstrensek yol.

Pıhtılaşmanın Başlatılmasında İntrensek Yol

Protrombin oluşumunu ve dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma *kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması* sonucu başlar ve daha sonra **Şekil 37-4**'te gösterilen aşağıdaki reaksiyonlar zinciri ile devam eder.

1. *Kanın travmaya uğraması (1) Faktör XII'nin aktifleşmesine ve (2) trombosit fosfolipitlerinin serbestlenmesine neden olur.* Kanın travmaya uğraması ya da damar duvarındaki kollajenle teması kanda iki önemli pıhtılaşma faktörünü değiştirir: faktör XII ve trombositler. Faktör XII kollajenle veya cam gibi ıslanabilir bir yüzeyle temas ettiğinde molekülde yeni bir şekil değişimi yaparak "aktif Faktör XII" denilen proteolitik bir enzime dönüşür. Aynı



Şekil 37-4. Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında intrensek yol.

zamanda, kanın travmaya uğraması, trombositlerin de kollajene veya ıslanabilir bir yüzeye yapışarak (ya da başka yollarla) hasarlanmasına neden olur ve bunun sonucunda, daha sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayan *trombosit faktör 3* denilen lipoproteini içeren trombosit fosfolipitleri ortama serbestlenir.

2. *Faktör XI'in aktivasyonu.* Aktif Faktör XII Faktör XI'i enzimatik olarak aktifleştirir ki bu intrensek yolun ikinci aşamasıdır. Bu reaksiyon için ayrıca *yüksek molekül ağırlıklı (HMW) kininojene* gereksinim vardır ve prekallikrein ile hızlandırılır.
3. *Faktör IX'un aktif Faktör XI tarafından aktifleşmesi.* Aktif faktör XI daha sonra enzimatik etki ile faktör IX'u aktifleştirir.
4. *Faktör X'un aktifleşmesi-Faktör VIII'in rolü.* Aktif faktör XI, faktör VIII, trombosit fosfolipitleri ve travmatize trombositlerden kaynaklanan Faktör III birlikte etki göstererek faktör X'u aktifleştirirler. Faktör VIII veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır. Faktör VIII klasik *hemofili* hastalarında eksik olan faktördür ve bu nedenle *antihemofilik faktör* olarak da adlandırılır. Trombositler ise *trombositopeni* denilen kanama hastalığında eksik olan pıhtılaşma faktörüdür.
5. *Protrombin aktivatörü oluşumunda aktif Faktör X'un etkisi-Faktör V'in rolü.* İntrensek yolun bu aşaması ekstrensek yolun son aşamasının aynısıdır. Yani, aktif Faktör X, Faktör V ve trombosit veya doku fosfolipitleriyle birleşerek *protrombin aktivatörü* kompleksini oluşturur. Bunu takiben, protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır ve bu şekilde daha önce bahsedildiği gibi pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiş olur.

İntrensek ve Ekstrensek Yollarda Kalsiyum İyonlarının Rolü

İntrensek yolun ilk iki basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlatılabilmesi veya hızlandırılabilmesi için kalsiyum iyonlarına gereksinim vardır. Bu nedenle, kalsiyum iyonlarının yokluğunda kan pıhtılaşması gerçekleşmez.

Canlılarda kalsiyum iyon konsantrasyonu kanın pıhtılaşma kinetiğini etkileyecek düzeylere nadiren düşer. Diğer yandan, bir kişiden kan alındığında kalsiyum iyon konsantrasyonu pıhtılaşma için eşik düzeyin altına düşürülerek kanın pıhtılaşması engellenebilir. Bu amaçla kan ya *sitrat iyonu* gibi maddelerle reaksiyona sokularak

kalsiyum deiyonize edilir veya *oksalat iyonu* ile kalsiyumun çökelmesi sağlanır.

Ekstrensek ve İntrensek Yollar Arasındaki Etkileşim—Kanın Pıhtılaşmaya Başlamasının Özeti

Yukarıdaki şemada da gösterildiği gibi, kan damarının yırtılmasından sonra pıhtılaşma aynı anda ekstrensek ve intrensek sistemler yoluyla gerçekleşir. Doku faktörü ekstrensek yolu başlatırken, Faktör XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrensek yolu başlatır.

Ekstrensek ve intrensek yollar arasındaki en önemli farklardan biri *ekstrensek yolun* patlayıcı doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan serbestlenen doku faktörü ile kanda bulunan Faktör X, VII ve V miktarları ile sınırlandırılabilir. Ciddi doku travmasında pıhtılaşma 15 saniye gibi kısa bir sürede oluşabilir. İntrensek yol ise daha yavaş gelişir; pıhtılaşmanın oluşması için genellikle 1-6 dakikaya gereksinim vardır.

Damar İçi Antikoagülanlar Normal Damar Sisteminde Pıhtılaşmayı Önler

Endotel Yüzeyi Faktörleri. Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler olasılıkla (1) endotel hücre yüzeyinin *düzgünlüğü;* intrensek pıhtılaşma sisteminin temasla aktivasyonunu önler; (2) endotel üzerindeki *glikokaliks* tabakası (glikokaliks endotel hücrelerinin yüzeyine yapışık olarak bulunan bir mukopolisakkarittir); pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktifleşmesini engeller ve (3) endotel zarına bağlı bir protein olan *trombomodulin* trombini bağlar. Trombomodulin ile trombinin bağlanması pıhtılaşmayı yalnızca trombini ortamdan uzaklaştırmak suretiyle önlemez; fakat trombomodulin-trombin kompleksi bir plazma proteini olan *protein C'yi* de aktifleştirir ve protein C, Faktör V ve VIII'i *inaktive* etmek yoluyla antikoagülan etkinlik gösterir.

Endotel duvarı hasarlandığında, hem düzgünlüğünü ve hem de glikokaliks-trombomodulin tabakasını kaybeder; bu durum Faktör XII'nin ve trombositlerin aktivasyonuna neden olarak pıhtılaşmanın intrensek yolunu başlatmış olur. Eğer Faktör XII ve trombositler endotel altındaki kollajenle temas ederse, aktifleşme daha da güçlü olur.

Fibrinin Antitrombin Etkinliği ve Antitrombin III. Kanın kendi içindeki en önemli *antikoagülanlar,* trombini kandan uzaklaştıranlardır. Bunların arasında en güçlü etkinlik gösterenler: (1) pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan *fibrin iplikçikleri* ve (2) *antitrombin III* veya *antitrombin-heparin kofaktörü* de denilen bir alfa globulindir.

Pıhtı oluşumu sırasında, protrombinden meydana gelen trombinin yaklaşık yüzde 85-90'ı oluşan fibrin iplikçiklerine yapışır. Bu olay, trombinin geriye kalan kana yayılmasını önler ve böylece pıhtının geniş alanlara yayılmasını engeller.

Fibrin iplikçiklerine yapışmayan trombin ise antitrombin III ile birleşir. Antitrombin III ise, trombinin fibrinojen üzerine olan etkisini engeller ve sonraki 12-20 dakika içinde de trombinin kendisini inaktive eder.

Heparin. Diğer güçlü bir antikoagülan da heparindir. Normalde kandaki konsantrasyonu düşük olduğundan, yalnızca sınırlı fizyolojik koşullarda önemli antikoagülan etkinlik gösterir. Diğer yandan, klinikte bir farmakolojik ajan olarak damar içi pıhtılaşmayı önlemede çok daha yüksek konsantrasyonları yaygın şekilde kullanılır.

Heparin molekülü yüksek negatif yüklü konjuge bir polisakkarittir. Tek başına antikoagülan etkinliği çok az ya da hiç yoktur, fakat antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma etkinliğini yüz kattan bin kata kadar artırmak suretiyle antikoagülan etki gösterir. Bu nedenle, ortamda fazla miktarda heparin bulunduğunda, dolaşımdaki serbest trombinin antitrombin III ile uzaklaştırılması çok hızlı olur.

Heparin-antitrombin III kompleksi trombinin yanı sıra diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerini de ortamdan uzaklaştırarak antikoagülan aktiviteyi artırır. Bu faktörler aktif XII, XI, X ve IX'dur.

Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilir; fakat büyük miktarlarda heparin tüm vücutta perikapiller bağ dokusuna yerleşmiş olan bazofilik *mast hücreleri* tarafından yapılır. Bu hücreler tarafından sürekli olarak salgılanan az miktarda heparin dolaşım sistemine geçer. Ayrıca, işlevsel olarak mast hücrelerine benzer olan kanın *bazofil hücreleri* de küçük miktarlarda heparini plazmaya serbestlerler.

Mast hücreleri akciğer kapillerlerini çevreleyen dokuda bol miktarda ve daha az olarak da karaciğer kapillerlerinde bulunurlar. Bu alanlarda neden çok miktarda heparine gereksinim olduğunu anlamak zor değildir; yavaş akan venöz kanda oluşan pek çok embolik pıhtılar akciğer ve karaciğer kapillerlerine ulaşır ve buralarda yeterli miktarda heparinin varlığı pıhtıların daha fazla büyümesini önler.

PLAZMİN KAN PIHTISININ ERİMESİNİ SAĞLAR

Plazma proteinleri *plazminojen* (veya *profibrinolizin)* adı verilen bir öglobulin içerirler ve bu protein aktifleştiğinde *plazmin* (veya *fibrinolizin)* denilen bir maddeye dönüşür. Plazmin pankreas salgısının en önemli proteolitik sindirim enzimi olan tripsine benzer. Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra çevre kanda bulunan fibrinojen, Faktör V, Faktör VIII, protrombin ve Faktör XII gibi maddeleri de sindirir. Bu nedenle, kan pıhtısı içinde plazmin oluştuğunda, pıhtının erimesine ve pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun haraplanmasına neden olur ve hatta bazen kanın hipokoagülabilitesine yol açar.

Plazminojenin Plazmin Oluşturmak Üzere Aktifleşmesi ve Daha Sonra Pıhtının Erimesi. Pıhtı oluştuğunda, çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur; fakat aktifleşinceye kadar plazmine dönüşmez ya da pıhtıyı eritmez. Hasarlı dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak *doku plazminojen aktivatörü* (t-PA) adı verilen güçlü bir aktivatör serbestlerler ve pıhtı kanamayı durdurduktan birkaç gün sonra bu madde plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır. Gerçekte, kan akımının pıhtılarla engellendiği birçok küçük kan damarları bu mekanizma ile tekrar açılırlar. Bu nedenle, plazmin sisteminin özellikle önemli bir işlevi, başka türlü temizlenmesi mümkün olmayan ve eninde sonunda milyonlarca küçük perifer damarını tıkayacak olan küçük pıhtıları uzaklaştırmaktır.

İNSANDA AŞIRI KANAMAYA NEDEN OLAN DURUMLAR

Aşırı kanama kanın birçok pıhtılaşma faktörlerinden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkabilir. Geniş çaplı araştırmalara konu olan üç özel tip kanama eğilimi burada tartışılacaktır. Bunlar: (1) K vitamini eksikliği, (2) hemofili ve (3) trombositopeni (trombosit eksikliği)'dir.

K VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI GELİŞEN PROTROMBİN, FAKTÖR VII, FAKTÖR IX VE FAKTÖR X AZALMASI

Birkaçı dışında, kanın pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde yapılır. Bu nedenle, karaciğerin *hepatit, siroz* ve *akut sarı atrofi* (karaciğerde zehirli maddeler, enfeksiyon ve diğer ajanlar gibi maddelerin neden olduğu bir hasar) gibi hastalıkları pıhtılaşma sistemini bazen o kadar baskılayabilirler ki, hastada ciddi kanama eğilimi ortaya çıkar.

Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin yapımını baskılayan diğer bir neden de K vitamini eksikliğidir. K vitamini *protrombin, Faktör VII, Faktör IX, Faktör X* ve *protein C* gibi beş önemli pıhtılaşma faktörünün glutamik asit kalıntılarına karboksil gruplarının bağlanmasını katalize eden bir karaciğer karboksilaz enzimi için gerekli faktördür. Olgunlaşmamış pıhtılaşma faktörlerinin glutamik asit kalıntılarına karboksil gruplarının eklenmesi sırasında K vitamini okside olarak inaktif hale geçer. *Vitamin K epoksit redüktaz kompleksi 1 (VKOR cl)* denilen diğer bir enzim K vitaminini aktif şekline indirger.

Aktif K vitamini yokluğunda, bu pıhtılaşma faktörlerinin yetersizliği ciddi kanama eğilimine yol açabilir.

K vitamini bağırsak kanalında bakteriler tarafından sürekli olarak sentezlenir. Bu nedenle, bağırsağın bakteri florası henüz gelişmemiş olan yeni doğanlar dışında, K vitamininin diyetteki eksikliğine bağlı yetersizliği sağlıklı insanlarda çok nadir görülür. K vitamini yağda eriyebildiği ve normalde yağlarla birlikte kana emildiği için gastrointestinal hastalığa sahip bireylerde K vitamini eksikliği, sıklıkla gastrointestinal kanalda yağ emiliminin bozulması sonucu görülür.

K vitamini eksikliğinin en sık nedenlerinden biri safra kanallarının tıkanması veya karaciğer hastalığı sonucunda, karaciğerin safrayı gastrointestinal kanala salgılayamamasıdır. Safranın yetersiz olması yağ sindirimi ve emilimini bozar ve bu yolla K vitamininin emilimi de baskılanmış olur. Böylece, karaciğer hastalıklarında hem K vitamininin yetersiz emilimi ve hem de karaciğer hücrelerindeki hasara bağlı olarak protrombin ve diğer faktörlerin yapımı azalır. Bu nedenle karaciğer hastalığı veya safra yolları tıkanıklığı olan ameliyat olacak hastalara cerrahi girişim öncesi K vitamini enjeksiyonu yapılır. Normalde K vitamini eksikliği olan kişiye operasyondan 4-8 saat önce K vitamini verilirse ve eğer karaciğer parankim hücrelerinin en az yarısı normal işlev görüyorsa, pıhtılaşma faktörleri operasyon sırasında aşırı kanamayı önlemeye yetecek düzeyde yapılacaktır.

HEMOFİLİ

Hemofili hemen hemen yalnızca erkeklerde görülen bir kanama eğilimidir. Vakaların yüzde 85'i *Faktör VIII eksikliğine* veya *bozukluğuna* bağlıdır. Hemofilinin bu tipine *hemofili A* veya *klasik hemofili* adı verilir. ABD'de 10.000 erkeğin yaklaşık l'inde klasik hemofili vardır. Hemofili hastalarının kalan yüzde 15'inde Faktör IX eksikliğine bağlı kanama eğilimi görülür. Her iki faktör de dişi kromozomlarıyla genetik geçiş gösterir. Bu nedenle, kadınlarda iki X kromozomundan en az biri uygun genleri taşıyacağından hemofili görülmez. Eğer kadının X kromozomlarından bir tanesi eksikse *hemofili taşıyıcısı* olur; erkek çocuklarının yarısına hastalığı ve kız çocuklarının yarısına da taşıyıcılık özelliğini geçirirler.

Genetik yetersizliğin özelliğine bağlı olarak hemofilide değişik derecelerde kanama görülür. Kanama genellikle travmaya bağlıdır; fakat ağır ve uzamış kanamaya neden olabilecek travma derecesi o kadar hafiftir ki çoğunlukla fark edilemez. Örneğin, bir diş çekimi sonrası kanama günlerce sürebilir.

Faktör VIII'in iki aktif bileşeni vardır. Bunlar, molekül ağırlığı milyonlarla ölçülen büyük birim ve molekül ağırlığı yaklaşık 230.000 olan küçük birimdir. Küçük birim pıhtılaşmanın intrensek yolunda çok önemlidir ve Faktör VIII'in bu parçasının eksikliği klasik hemofiliye neden olur. Farklı özellikler taşıyan diğer bir kanama hastalığı

olan *von Willebrand hastalığı* büyük birimin yokluğuna bağlıdır.

Klasik hemofilin bir kişide ağır ve uzamış kanama geliştiğinde gerçek anlamda etkin olan tek tedavi saflaştırılmış Faktör VIII enjeksiyonudur. Faktör VIII pahalıdır ve yalnızca insan kanından ve çok az miktarlarda elde edilebildiğinden bulunması kısıtlıdır. Ancak yapımının artması ve rekombinant Faktör VIII kullanımı daha fazla sayıda klasik hemofili hastasının tedavisini mümkün kılmaktadır.

TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni dolaşım sisteminde çok az sayıda trombosit bulunmasıdır. Trombositopenili kişilerde de hemofilideki gibi kanama eğilimi vardır. Fakat kanama genellikle hemofilidekinin aksine pek çok küçük venül ve kapillerlerden olur. Sonuçta, tüm vücut dokularında küçük, noktasal hemorajiler oluşur. Bu kişilerin cildinde görülen çok sayıda küçük morumsu lekeler nedeniyle hastalığa *trombositopenik purpura* adı verilir. Daha önce belirtildiği gibi, trombositler kapillerler ve diğer küçük damarlardaki ufak yırtıkların tamirinde önemli rol oynarlar.

Genelde trombosit sayısı mikrolitrede 50,000'in altına düşmedikçe kanama görülmez. Trombositlerin normal sayısı 150.000-300.000/µl arasındadır. Mikrolitrede 10.000'in altındaki düzeyler sıklıkla ölümcüldür.

Kanda özgül trombosit sayımları yapılmadan bile trombositopeninin varlığı, kan pıhtısının büzüşmesine bakılarak tahmin edilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi, pıhtının büzüşmesi normalde pıhtının fibrin ağına hapsolmuş bulunan çok sayıdaki trombositlerden serbestlenen çok sayıda pıhtılaşma faktörüne bağlıdır.

Trombositopenili kişilerin çoğunda *idiyopatik trombositopeni* denilen nedeni bilinmeyen bir hastalık vardır. Bu hastaların çoğunda bilinmeyen nedenlerle trombositlere karşı gelişen ve onlara hasar veren özgül antikorlar saptanmıştır. Trombositopenili hastalara çok miktarda trombosit içeren *taze tam kan transfüzyonu* kanamayı 1-4 gün için durdurabilir. *Splenektomi* de sıklıkla yararlı ve bazen tamamen tedavi edicidir, çünkü dalak çok miktarda trombositi kandan uzaklaştırır.

TROMBOEMBOLİK DURUMLAR

Trombüs ve Emboli. Bir kan damarında oluşan anormal pıhtıya *trombüs* denir. Pıhtı bir kez oluştuktan sonra, pıhtının yanından devam eden kan akımı pıhtıyı yerinden koparıp kan akımıyla birlikte sürükleme eğilimindedir; böyle serbest dolaşan pıhtılara *emboli* denir. Ayrıca, büyük arterlerden veya sol kalpten kaynaklanan emboli periferde akarak beyin, böbrekler veya başka bir bölgedeki daha küçük arter ve arteriyolleri tıkayabilir. Venöz sistemden veya sağ kalpten kaynaklanan emboli ise, genellikle akciğerlere doğru akarak pulmoner arter embolizmine yol açar.

Tromboembolik Durumların Nedenleri. İnsanda tromboembolik olaylar genellikle iki nedene bağlıdır: (1) *Damar endotel yüzeyinin düzgünlüğünün bozulması* - arteriyoskleroz, enfeksiyon veya travmaya bağlı olup pıhtılaşma sürecini başlatma eğilimindedir ve (2) *kanın damarlarda akışının çok yavaşlaması* da sürekli olarak küçük miktarda trombin ve diğer prokoagülanların yapımına bağlı olarak pıhtılaşmayı başlatabilir.

Damar İçi Pıhtıların Tedavisinde t-PA Kullanımı. Genetik mühendisliğiyle elde edilen t-PA mevcuttur. t-PA bir kateter aracılığıyla trombozlu alana doğrudan verildiğinde plazminojenin plazmine dönüşümünü aktifleştirir ve plazmin de damar içi pıhtıyı eritir. Örneğin, bir koroner arterin trombüsle tıkanmasında ilk bir saat içinde kullanıldığında kalp sıklıkla ciddi hasardan korunmuş olur.

FEMORAL VENÖZ TROMBOZ VE YAYGIN PULMONER EMBOLİZM

Vücutta herhangi bir damarda pıhtılaşma, hemen daima kan akımının saatlerce engellenmesine bağlı olarak meydana geldiğinden, yatağa bağımlı hastalarda hareketsizlik ve buna ek olarak dizlerin altına yastık konularak yükseltilmesi bir veya daha fazla bacak veninde kanın stazı sonucu sıklıkla damar içi pıhtılaşmaya yol açar. Daha sonra, pıhtı başlıca yavaş hareket eden ven kanı yönünde, bazen tüm bacak venleri boyunca büyüyerek ilyak vene ve vena kava inferiyora kadar ulaşabilir. Daha sonra, her 10 vakanın birinde pıhtının büyük bir parçası damar çeperine tutunduğu yerden koparak venöz kan içinde serbestçe hareket eder ve sağ kalbe ve oradan da pulmoner arterlere taşınarak pulmoner arterlerin yaygın tıkanmasına neden olur. Bu olaya *yaygın pulmoner embolizm* adı verilir. Eğer pıhtı her iki pulmoner arteri tıkayacak kadar büyükse hemen ölüm görülür. Eğer yalnızca bir pulmoner arter veya daha küçük bir dal tıkanırsa ölüm görülmeyebilir ya da pıhtı pulmoner damarlarda giderek büyür ve birkaç saat ya da birkaç gün sonra ölüme yol açabilir. Fakat yine t-PA tedavisi yaşam kurtarıcı olabilir.

YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI

Bazen pıhtılaşma mekanizması dolaşımın geniş alanlarında aktifleşerek *yaygın damar içi pıhtılaşması* denilen duruma yol açar. Bu durum sıklıkla, vücutta büyük miktarda travmaya uğramış veya ölü dokulardan yüksek düzeyde doku faktörünün kana serbestlenmesi sonucu gelişir. Pıhtılar sıklıkla küçük fakat çok sayıdadır ve küçük perifer damarların büyük çoğunluğunu tıkarlar. Bu durum özellikle septisemide, dolaşımdaki bakterilerin veya bakteri toksinlerinin başlıca *endotoksinlerin*

pıhtılaşma mekanizmalarını aktifleştirmeleri nedeniyle gelişir. Küçük perifer damarlarının tıkanması dokulara oksijen ve diğer besin maddelerinin taşınmasını büyük ölçüde azaltır ve bu durum dolaşım şoku tablosunu daha da ağırlaştırır. *Septisemik şokun* yüzde 85 veya daha yüksek oranlarda öldürücü olmasının nedenlerinden biri de budur.

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının ilginç bir özelliği, hastanın sıklıkla kanamaya başlamasıdır. Bunun nedeni, çok miktarda pıhtılaşma faktörlerinin yaygın pıhtılaşma ile ortamdan uzaklaştırılması ve kalan kanın normal hemostazı sağlamak için çok az miktarda prokoagülan maddenin ortamda kalmasıdır.

KLİNİK KULLANIMDA ANTİKOAGÜLANLAR

Bazı tromboembolik durumlarda pıhtılaşma sürecinin geciktirilmesi istenir. Bu amaçla çeşitli antikoagülanlar geliştirilmiştir. Bunların içinde klinikte en çok kullanılanlar *heparin* ve *kumarinlerdir.*

İNTRAVENÖZ ANTİKOAGÜLAN OLARAK HEPARİN

Piyasada bulunan heparin çeşitli farklı hayvan dokularından elde edilmiş ve oldukça saf bir şekilde hazırlanmıştır. Vücut ağırlığı başına 0,5-1 mg/kg gibi düşük dozların enjeksiyonu normalde yaklaşık 6 dakika olan pıhtılaşma zamanını 30 dakika veya üzerine çıkarır. Pıhtılaşma zamanındaki bu değişiklik aniden ortaya çıkar ve bu sayede tromboembolik durumun ortaya çıkmasını hızla önler ya da gelişimini yavaşlatır.

Heparinin etkisi yaklaşık 1,5-4 saat sürer. Enjekte edilen heparin kanda *heparinaz* enzimi tarafından parçalanır.

ANTİKOAGÜLAN OLARAK KUMARİNLER

Bir kumarin, örneğin *warfarin* hastaya verildiğinde, tümü karaciğerde yapılan protrombin, Faktör VII, IX ve X düzeyleri düşmeye başlar. Warfarin bu etkisini, *vitamin K epoksit redüktaz kompleks 1 (VKOR c1)* enzimini inhibe ederek oluşturur. Daha önce anlatıldığı gibi, bu enzim inaktif oksit şeklinde olan K vitaminini aktif şekline indirger. Warfarin, VKOR c1 enziminin inhibisyonu ile K vitaminin dokulardaki aktif şeklinin kullanılabilirliğini azaltır. Bu durumda, pıhtılaşma faktörleri artık karboksile edilemez ve biyolojik olarak inaktiftirler. Birkaç gün içinde aktif pıhtılaşma faktörlerinin vücuttaki deposu azalır ve inaktif faktörlerle yer değiştirir. Pıhtılaşma faktörlerinin sürekli üretilmesine rağmen pıhtılaşma büyük oranda azalır.

Etkin dozda warfarin uygulandığında, kanın pıhtılaşma aktivitesi 12 saatin sonunda normalin yüzde 50'sine ve 24 saatin sonunda yüzde 20'sine düşer. Diğer bir deyişle, pıhtılaşma işlemi hemen engellenmez; çünkü plazmada halen bulunan protrombin ve diğer faktörlerin tüketilmesi için zamana gereksinim vardır. Kumarin tedavisi kesildikten 1-3 gün sonra pıhtılaşma normale döner.

KANIN VÜCUT DIŞINDA PIHTILAŞMASININ ÖNLENMESİ

Vücut dışına alınan ve cam bir tüpte bekletilen kanın yaklaşık 6 dakikada pıhtılaşmasına karşın, *silikonize kaplarda* tutulan kan 1 saat ya da daha uzun bir süre pıhtılaşmaz. Bu gecikmenin nedeni, silikonize yüzeylerin, intrensek pıhtılaşma mekanizmasını başlatmada önemli rol oynayan trombositler ve Faktör XII'nin temasla oluşan aktivasyonunu önlemesidir. Diğer yandan, normal cam tüplerde temas sonucu aktifleşme nedeniyle hızla pıhtı oluşumu gözlenir.

Heparin vücut dışında da kanın pıhtılaşmasını önlemede kullanılabilir. Özellikle, kanın kalp-akciğer makinasından veya yapay böbrekten geçip tekrar kişiye dönmesi gereken tüm cerrahi işlemlerde heparin kullanılır.

Kanda *kalsiyum iyon konsantrasyonunu düşüren* çeşitli maddeler de vücut *dışında* kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılabilir. Örneğin, çok az miktarda çözünür oksalat bileşiklerinin kan örneğine karıştırılması plazmada kalsiyum oksalatın çökelmesine ve kalsiyum iyonu düzeylerinin pıhtılaşmayı engelleyecek kadar düşmesine yol açar.

Kan kalsiyumunu deiyonize eden herhangi bir madde pıhtılaşmayı engelleyecektir. Negatif yüklü *sitrat iyonu* bu amaç için özellikle çok değerlidir ve kan ile genellikle *sodyum, amonyum* veya *potasyum sitrat* şeklinde birleşir. Sitrat iyonları kanda kalsiyum iyonları ile birleşerek iyonize olmayan kalsiyum bileşikleri oluştururlar ve *iyonize* kalsiyum azlığı pıhtılaşmayı engeller. Sitrat antikoagülanların oksalat antikoagülanlardan önemli bir üstünlüğü oksalatın vücut için toksik olmasına karşın bir miktar sitratın intravenöz olarak enjekte edilebilmesidir. Enjeksiyondan sonra sitrat iyonları birkaç dakika içinde karaciğer tarafından kandan uzaklaştırılarak glikoza polimerize olur veya doğrudan enerji için metabolize olurlar. Bu nedenle, sitratla pıhtılaşması durdurulmuş 500 ml kan birkaç dakika içinde herhangi bir soruna yol açmaksızın alıcıya enjekte edilebilir. Eğer karaciğerde bir hasar varsa ya da büyük miktarda sitratlı kan veya plazma çok hızlı (dakikanın bölümleri içinde) olarak verilirse, sitrat iyonları yeteri kadar hızlı uzaklaştırılamayabilir ve sitrat kan kalsiyum düzeyini büyük ölçüde azaltarak tetaniye ve konvülsiyon sonucu ölüme yol açabilir.

KAN PIHTILAŞMA TESTLERİ

KANAMA ZAMANI

Keskin bir aletle parmak ucu veya kulak memesi delindiğinde genellikle kanama 1-6 dakikada sonlanır. Kanama zamanı büyük ölçüde kesinin derinliğine ve test anında parmaktaki veya kulak memesindeki hipereminin derecesine bağlıdır. Çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği kanama zamanını uzatabilir; fakat özellikle trombositlerin eksikliğine bağlı olarak uzar.

PIHTILAŞMA ZAMANI

Pıhtılaşma zamanının saptanması için birçok yöntemler geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntem kanı kimyasal olarak temiz bir cam tüpe toplayarak pıhtılaşıncaya kadar 30 saniyede bir öne-arkaya sallamaktır. Bu yöntemle normal pıhtılaşma zamanı yaklaşık 6-10 dakika olarak saptanır. Pıhtılaşma zamanını daha kesin olarak belirleyebilmek için birden fazla tüpün kullanıldığı yöntemler de vardır.

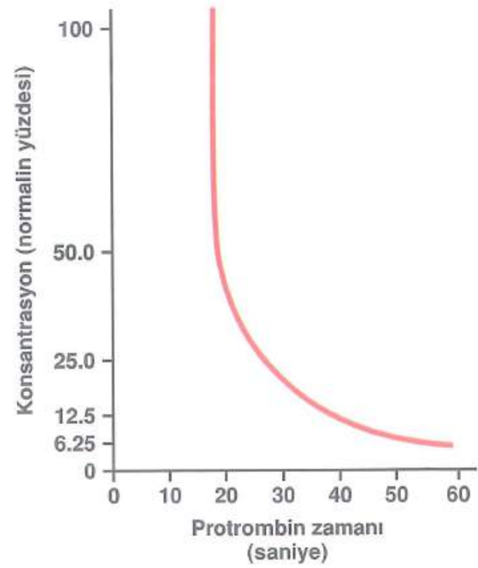
Ne yazık ki, pıhtılaşma zamanı ölçüm yöntemine bağlı olarak değişir; bu nedenle birçok klinikte artık kullanılmamaktadır. Bunun yerine, karmaşık kimyasal yöntemler kullanarak pıhtılaşma faktörlerinin bizzat kendilerinin ölçümleri yapılmaktadır.

PROTROMBİN ZAMANI VE ULUSLARARASI NORMALİZE EDİLMİŞ ORANI

Protrombin zamanı kandaki toplam protrombin miktarının bir göstergesidir. **Şekil 37-5**, protrombin konsantrasyonu ile protrombin zamanı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Protrombin zamanının tayini için aşağıdaki işlemler yapılır:

Hastadan alınan kan hemen oksalatlanarak protrombinin trombine dönüşmesi engellenir. Daha sonra, büyük miktarda kalsiyum iyonu ve doku faktörü hızla oksalatlı kanla karıştırılır. Kalsiyum, oksalatın etkisini durdurur ve doku faktörü de ekstrensek yolla protrombinden trombin oluşmasını aktifleştirir. Pıhtılaşmanın olması için gereken zamana *protrombin zamanı* denir. *Zamanın kısalığı* protrombin konsantrasyonu ile belirlenmektedir. Normal protrombin zamanı yaklaşık 12 saniye kadardır. Her laboratuvarda, **Şekil 37-5**'de olduğu gibi, protrombin konsantrasyonu ile protrombin zamanı arasındaki ilişkiyi gösteren bir eğri kullanılan yönteme göre çizilerek protrombinin kandaki miktarı saptanır.

Protrombin zamanından elde edilen sonuçlar aynı kişiye ait olsa bile doku faktörü aktivitesinde ve testi değerlendirmek için kullanılan analitik sistemlerdeki farklılıklara bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Plasenta dokusu gibi insan dokularından izole edilen farklı örnekler, doku faktörlerindeki değişiklik nedeni ile farklı aktiviteye sahip olabilir. *Uluslararası normalize edilmiş oran (INR)*, protrombin zamanı ölçümlerininin standardize edilmesi için geliştirilmiştir. Üretici firma, her doku faktörü örneği için, standardize edilmiş bir örnekteki doku faktörü aktivitesini gösteren bir uluslararası hassasiyet indeksi (ISI) belirtir. ISI değeri, genellikle 1,0 ve 2,0 arasındadır. INR değeri, kişinin protrombin zamanının normal kontrol örneğe oranının, ISI değeri ile üssünün alınması ile elde edilir:



Şekil 37-5. Kanda protrombin konsantrasyonunun protrombin zamanı ile ilişkisi.

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}}\right)^{ISI}$$

INR için normal aralık sağlıklı kişide 0,9 ile 1,3 arasıdır. Yüksek INR seviyesi (örneğin, 4 veya 5) yüksek kanama riskini gösterir. Diğer taraftan düşük INR (örneğin, 0,5) pıhtı oluşma ihtimalini gösterir. Warfarin tedavisindeki hastalar genellikle 2.0-3.0 arası INR'ye sahiptir.

Protrombin zamanı ve INR için geliştirilmiş benzer testler diğer kan pıhtılaşma faktörlerinin belirlenmesi için geliştirilmiştir. Bu testlerin her birinde, *tayini yapılan faktöre ek olarak* kalsiyum iyonları ve diğer faktörler de oksalatlı kana aynı anda eklenir ve protrombin zamanı tayinindekine benzer şekilde pıhtılaşma zamanı saptanır. Eğer ölçülen faktörün eksikliği varsa pıhtılaşma zamanı uzar. Bu süre de, çalışılan faktörün konsantrasyonunu ölçmede kullanılabilmektedir.

Kaynaklar

Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 368:2113, 2013.

Berntorp E, Shapiro AD: Modern haemophilia care. Lancet 379:1447, 2012.

Blombery P, Scully M: Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med 5:15, 2014.

Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. J Clin Invest 115:3385, 2005.

Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:233, 2008.

Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 13:34, 2013.

Fisher MJ: Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. Stroke 44:3275, 2013.

Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 359:938, 2008.

Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:2507, 2007.

He R, Chen D, He S: Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. Thromb Res 129:541, 2012.

Hunt BJ: Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med 370:847, 2014.

Kucher N: Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med 364:861, 2011.

Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. N Engl J Med 359:1261, 2008.

Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:332, 2009.

Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII. J Clin Invest 118:3006, 2008.

Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. JAMA 311:717, 2014.



VII

ÜNİTE

Solunum



BÖLÜM 38

ÜNİTE VII

Akciğer Ventilasyonu

Solunumun esas amacı, dokulara oksijen sağlamak ve karbondioksidi uzaklaştırmaktır. Bu amacı gerçekleştirirken solunum dört ana işlev yürütür: (1) *akciğer ventilasyonu*, yani havanın atmosfer ve akciğer alveolleri arasında içe ve dışa akımı, (2) *alveoller ve kan arasında oksijen* (O_2) *ve karbondioksidin* (CO_2) *difüzyonu;* (3) oksijeni vücudun doku hücrelerine taşımak ve oluşan karbondioksidi hücrelerden uzaklaştırmak üzere *kanda ve vücut sıvılarında oksijen ve karbondioksit taşınması* ve (4) *solunumun düzenlenmesi* ve ventilasyonun diğer yönleri. Bu bölüm akciğer ventilasyonunun irdelenmesiyle ilgilidir; bunu takip eden beş bölüm diğer solunum işlevleri ve özel solunum problemlerinin fizyolojisiyle ilgili konuları kapsamaktadır.

AKCİĞER VENTİLASYONUNUN MEKANİĞİ

AKCİĞERLERİ GENİŞLETEN VE DARALTAN KASLAR

Akciğerler iki yolla genişleyebilir ve daralabilirler: (1) göğüs boşluğunu dikine olarak uzatan veya kısaltan diyaframın aşağı ve yukarı hareketiyle ve (2) göğüs boşluğunun ön-arka çapını artırmak ve azaltmak için kaburgaların yukarı ve aşağı hareketi ile. **Şekil 38-1,** bu iki mekanizmayı göstermektedir.

Normal sakin solunum, yukarıda belirtilen iki mekanizmadan tamamen birincisiyle, yani diyaframın hareketi ile gerçekleştirilir. İnspirasyon sırasında, diyaframın kasılması akciğerlerin alt bölümlerini aşağıya doğru çeker. Bunu takip eden ekspirasyonda, diyafram basitçe gevşer; akciğerlerin göğüs çeperinin ve karın dokularının *elastik gerikaçma* yetenekleri akciğerleri sıkıştırır ve havayı dışarı atar. Ancak, şiddetli solunum sırasında elastik kuvvetler gerekli hızda ekspirasyon meydana getirecek güçte değildir. Bunun için gerekli fazladan güç, esas olarak *karın kaslarının* kasılması sonucu karın organlarının diyaframı alttan yukarı doğru iterek akciğerleri sıkıştırmasıyla elde edilir.

Akciğerleri genişleten ikinci mekanizma göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılmasıdır. **Şekil 38-1**'in sol tarafında görüldüğü gibi, kaburgalar doğal istirahat durumunda sternumu geriye omurgaya yaklaştıracak şekilde aşağı doğru eğimli olduklarından, göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılması akciğerleri genişletir. Göğüs kafesi yükseldiği zaman, kaburgalar sternumu omurgadan doğrudan öne doğru uzaklaştıracak şekilde düzleşirler. Böylece maksimal inspirasyonda göğüs kafesinin arkadan öne doğru çapı ekspirasyondaki çapının yaklaşık yüzde 20'si kadar artar. *Bu nedenle, göğüs kafesini yükselten bütün kaslar inspirasyon kasları; aşağı çeken kaslar da ekspirasyon kasları olarak sınıflandırılırlar.*

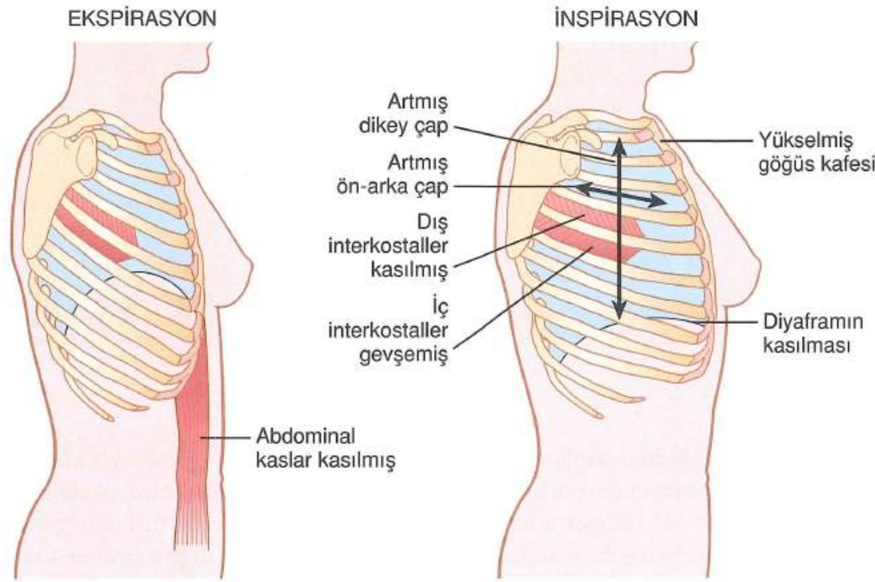
Göğüs kafesini yükselten en önemli kaslar, *dış interkostal* kaslardır. Fakat aynı zamanda (1) sternumu yukarı doğru kaldıran *sternokleidomastoid* kaslar; (2) kaburgaların çoğunu yukarı kaldıran *serratus anterior* ve (3) ilk iki kaburgayı yukarı kaldıran *scaleni* de yardımcı kaslardır.

Ekspirasyon sırasında göğüs kafesini aşağı doğru çeken kaslar esas olarak (1) alt kaburgaları aşağı doğru çekmede güçlü etkiye sahip ve aynı zamanda diğer abdominal kaslarla birlikte karın içeriğini yukarıya, diyaframa doğru sıkıştırmada etkili *rectus abdominalis* ve (2) *iç interkostal* kaslardır.

Şekil 38-1, aynı zamanda dış ve iç interkostal kasların inspirasyon ve ekspirasyonun oluşmasındaki etki mekanizmalarını da göstermektedir. Solda görüldüğü gibi, kaburgalar ekspirasyon sırasında aşağı doğru bir açı yapmış ve dış interkostal kaslar öne ve aşağı doğru uzamışlardır. Bu kaslar kasıldıklarında, üst kaburgaları alt kaburgalara göre öne doğru çekerler. Bu hareket, kaburgaları bir kaldıraç gibi yukarı doğru yükselterek inspirasyona neden olur. İç interkostal kaslar, kaburgalar arasındaki zıt açı yapısı ve kaldıraç olarak aksi yönde harekete neden olması nedeniyle inspirasyona tamamen zıt yönde ekspirasyon kasları olarak işlev görürler

AKCİĞERLERDE HAVANIN İÇE VE DIŞA HAREKETİNE NEDEN OLAN BASINÇLAR

Akciğerler, şişmiş durumda kalmasını sağlayan herhangi bir kuvvet olmadığı sürece, bir balon gibi kollabe olacak ve içindeki havayı tamamen trakea yoluyla dışarı boşaltacak şekilde elastik bir yapıya sahiptir. Aynı zamanda, göğüs boşluğunun orta bölümünde, *mediastende* hilumundan asıldığı yer dışında, akciğer ile göğüs kafesinin duvarı arasında hiçbir bağlantı da bulunmamaktadır. Bunun yerine, akciğerler göğüs boşluğunda hareketlerini

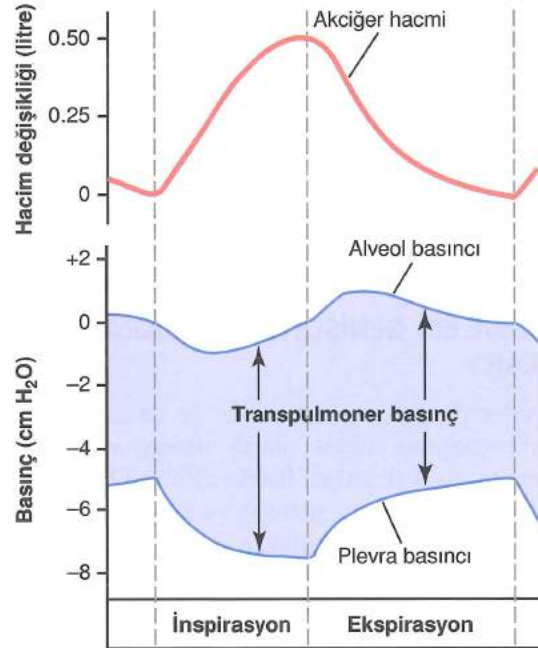


Şekil 38-1. Göğüs kafesinin ekspirasyon ve inspirasyon sırasındaki daralma ve genişleme mekanizmasında diyaframın kasılması, interkostal kasların işlevi ve kaburga kafesinin yükselmesi ve alçalması gösterilmiştir. AP, anteroposterior.

kolaylaştıran ince bir *plevral sıvı* tabakası ile çevrelenmiş bir halde, tam anlamıyla göğüs boşluğunda "yüzmektedirler". Üstelik fazla sıvının devamlı lenfatik kanallara emilmesi, akciğer plevrasının viseral yüzü ve göğüs boşluğunun paryetal plevra yüzü arasında hafif bir emme basıncı oluşturur. Bu nedenle, akciğerler göğüs boşluğu genişledikçe ve daraldıkça kaygan bir ortamda serbestçe kaymaları dışında, göğüs duvarında sanki yapıştırılmış gibi durmaktadır.

Plevra Basıncı ve Solunum Hareketleri Sırasındaki Değişiklikleri. *Plevra basıncı* akciğer plevrası ve göğüs çeperi plevrası arasındaki dar alanda bulunan sıvı basıncıdır. Daha önce belirtildiği gibi, bu basınç, normalde hafif emici yani hafif *negatif bir* basınçtır. İnspirasyonun başlangıcında normal plevra basıncı -5 cm su civarındadır ve bu basınç, akciğerlerin istirahat durumunda açık kalması için gerekli emme basıncını oluşturur. Normal inspirasyon sırasında göğüs kafesinin genişlemesi, ortalama -7,5 cm su'ya kadar düşen daha negatif bir basınç yaratır ve gittikçe artan bir kuvvet ile akciğerleri dışa doğru çeker.

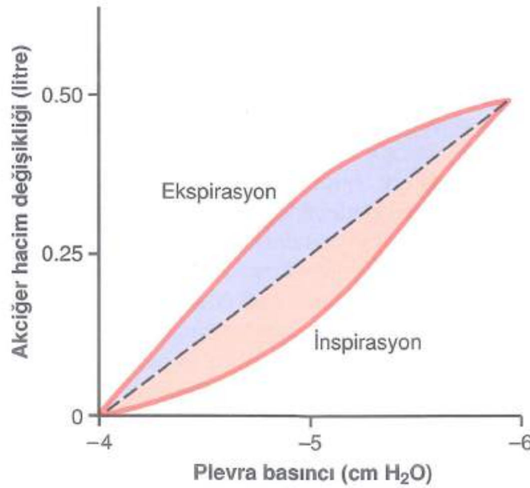
Plevra basıncı ve akciğer hacim değişiklikleri arasındaki bu ilişkiler **Şekil 38-2**'de gösterilmiştir. Alt kısımda inspirasyon sırasında plevra basıncının negativitesinin -5'ten -7,5'e artması ve üst kısımda akciğer hacminde 0,5 litre artış görülmektedir. Bunu takip eden ekspirasyon sırasında olaylar tamamen tersinedir.



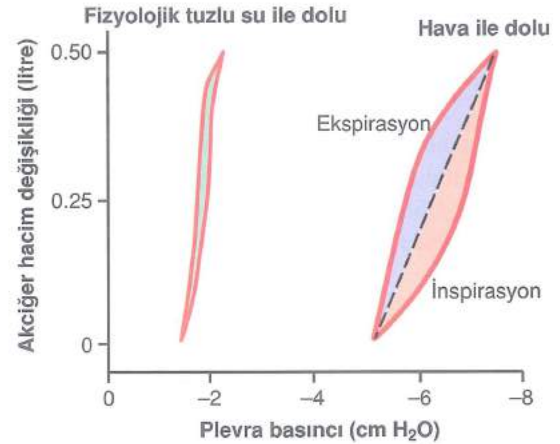
Şekil 38-2. Normal soluma sırasında akciğer hacmi, alveol basıncı, plevra basıncı ve transpulmoner basınçtaki değişiklikler.

Alveol Basıncı-Akciğer Alveollerindeki Hava Basıncı. Glottisin açık olduğu ve akciğerlerden içeri veya dışarı hiçbir hava akımının olmadığı durumda, solunum ağacının tüm bölgelerinde ve alveollere giden tüm yollardaki basınçlar atmosfer basıncına eşittir. Bu basınç, -yani 0 cm su basıncı- havayollarında sıfır referans basıncı olarak değerlendirilir. İnspirasyonda havanın içe doğru akışını sağlamak üzere, alveollerdeki basınç atmosfer basıncından biraz daha düşük bir düzeye (sıfırın altına) inmelidir. **Şekil 38-2**'deki ikinci eğri ("alveol basıncı" olarak belirtilen), normal inspirasyon sırasında alveol basıncının yaklaşık -1 cm su basıncına düştüğünü göstermektedir. Bu zayıf negatif basınç, normal sakin inspirasyon için gerekli olan yaklaşık 0,5 litre havanın 2 saniyede akciğerlere girmesi için yeterlidir.

Ekspirasyon sırasında alveol basıncı +1 cm su kadar yükselir ve bu basınç, inspirasyonda alınan 0,5 litre



Şekil 38-3. Sağlıklı bir kişide kompliyans çizelgesi. Bu şekil transpulmoner basınç (alveol basıncı-plevra basıncı) değişiklikleri sırasında akciğer hacmindeki değişimleri göstermektedir.



Şekil 38-4. Hava ile ve fizyolojik tuzlu su ile dolu akciğerlerin plevra basıncı değişirken alveol basıncının atmosfer basıncında (0 cm H_2O) sürdürülmesi sırasında kompliyans çizelgelerinin karşılaştırılması.

havayı, 2 ile 3 saniyelik ekspirasyon süresince akciğerlerden dışarıya atar.

Transpulmoner Basınç-Alveol ve Plevra Basınçları Arasındaki Fark. **Şekil 38-2**'de alveollerdeki ve akciğerlerin dış yüzü (plevra basıncı) arasındaki basınç farkı olan *transpulmoner basınç* gösterilmektedir. Bu basınç akciğerlerde *gerikaçma* basıncı olarak adlandırılan ve solunumun her evresinde akciğerleri kollapsa yönlendiren akciğerlerdeki elastik kuvvetlerin bir ölçüsüdür.

Akciğerlerin Kompliyansı

Transpulmoner basınçtaki her birim artışa karşı akciğerlerin genişleme derecesine (eğer denge durumuna erişmesi için yeterli zaman verilirse) *akciğer kompliyansı* adı verilir. Normal erişkin bir insanda, her iki akciğerin birden toplam kompliyansı transpulmoner basınçtaki her cm su basıncı için yaklaşık 200 ml hava hacmidir. Bu, her zaman transpulmoner basıncın 1 cm su artması ile akciğerlerin 10-20 saniye içinde 200 ml genişlemesi demektir.

Akciğerlerin Kompliyans Çizelgesi. **Şekil 38-3**, transpulmoner basıncı değiştiren plevra basıncı değişikliklerine karşı akciğerdeki hacim değişiklikleri ilişkisini gösteren bir grafiktir. İnspirasyon ve ekspirasyon için ilişkinin farklı olduğu görülmektedir. Her eğri, plevral basıncın küçük basamaklar halinde değiştirilerek ve akciğer hacminin sonraki aşamalar arasında sabit bir düzeye gelmesine imkan verilerek çizilmiştir. İki eğri, sırasıyla *inspirasyon kompliyans eğrisi* ve *ekspirasyon kompliyans eğrisi* olarak ve şeklin tamamı *akciğerlerin kompliyans çizelgesi* olarak adlandırılır.

Kompliyans çizelgesinin özellikleri, akciğerlerin elastik kuvvetleriyle belirlenmektedir. Bu kuvvetler iki bölüme ayrılabilir: (1) *akciğer dokusunun elastik kuvvetleri* ve (2) diğer akciğer hava boşluklarını ve *alveol duvarlarının iç yüzeyini çevreleyen sıvının yüzey gerimi ile oluşan elastik kuvvetler.*

Akciğer dokusunun elastik kuvvetleri, esas olarak, akciğer parankimi içinde birlikte bulunduğu *elastin* ve *kollajen* lifleriyle sağlanır. Sönmüş haldeki akciğerlerde bu lifler, elastik olarak kasılmış ve yumak halini almıştır; daha sonra akciğerler genişlediği zaman açılır ve gerilirler. Böylece boyları uzar ve daha fazla bir elastik kuvvet oluştururlar.

Yüzey gerimi tarafından oluşturulan elastik kuvvetler çok daha karmaşıktır. Yüzey geriminin önemi, hava ve fizyolojik tuzlu su ile doldurulan akciğerlerin kompliyanslarının karşılaştırıldığı **Şekil 38-4**'te görülmektedir. Akciğerler hava ile doldurulduğunda, alveoldeki sıvı tabakası ve alveollerdeki hava arasında bir arayüzey vardır. Akciğerlerin fizyolojik tuzlu su ile doldurulması durumunda, hava-sıvı arayüzeyi söz konusu değildir; bu yüzden yüzey gerim etkisi bulunmamaktadır ve fizyolojik tuzlu su ile dolu akciğerde sadece doku elastik kuvvetleri etkilidir.

Hava ile dolu akciğerleri genişletmek için gerekli transpulmoner basınçların fizyolojik tuzlu su ile dolu akciğerleri genişletmek için gerekli basınçlardan yaklaşık üç kat daha yüksek olduğuna dikkat ediniz. Böylece, *hava ile dolu akciğerlerde büzülmeye neden olan toplam akciğer elastikiyetinin 1/3'ünden doku elastik kuvvetlerinin; buna karşı 2/3'ünden alveollerdeki sıvı-hava yüzey gerim kuvvetlerinin* sorumlu olduğu sonucu çıkarılabilir.

Akciğerlerin sıvı-hava yüzey gerim elastik kuvvetleri, *sürfaktan* denilen bir maddenin alveol sıvısında *bulunmaması* durumunda da büyük ölçüde artar.

Sürfaktan, Yüzey Gerimi ve Alveollerin Kollapsı

Yüzey Geriminin Prensibi. Su, hava ile bir yüzey oluşturduğunda suyun yüzeyindeki moleküller birbirlerine karşı kuvvetli bir çekime sahiptirler. Bunun sonucu

olarak, su yüzeyi her zaman büzülme eğilimindedir. Bu, yağmur damlalarını bir arada tutan şeydir. Yani yağmur damlasının tüm yüzey çevresinde su moleküllerinden oluşan sıkı bir kontraktil zar bulunmaktadır. Şimdi bu prensiplerin aksini düşünelim ve alveollerin iç yüzeylerinde ne olduğunu görelim. Burada da su yüzeyi daima büzülmeye eğilim gösterir. Bu, havayı bronşlar yoluyla alveollerin dışına itmeye zorlar ve böyle olması durumunda alveollerin kollabe olmasına neden olur. Bunun net sonucu, akciğerlerin tamamında *yüzey gerim elastik kuvveti* denilen bir elastik kasılma kuvvetine neden olmasıdır.

Sürfaktan ve Yüzey Gerimi Üzerine Etkisi. Sürfaktan suyun yüzey gerimini önemli derecede azaltan, yani *suda yüzey-aktif bir ajandır.* Alveollerin yüzey alanının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturan ve *tip II alveol epitel hücreleri* olarak adlandırılan özel sürfaktan salgılayan epitel hücreleri tarafından salgılanır. Bu hücreler, içerdikleri lipit partiküllerini sürfaktan içinde alveollere salgılayan granüler hücrelerdir.

Sürfaktan, birçok fosfolipit, protein ve iyonlar içeren karmaşık bir karışımdır. En önemli bileşenleri fosfolipit *dipalmitol fosfatidilkolin, sürfaktan apoproteinleri* ve *kalsiyum iyonlarıdır.* Dipalmitol fosfatidilkolin ve daha az önemli birçok fosfolipit yüzey geriminin düşürülmesinden sorumludur. Bunu, alveol yüzeyini çevreleyen sıvı içinde eşit şekilde dağılarak değil; bunun yerine molekülün bir kısmı erirken, diğer kısmı alveollerdeki suyun yüzeyi üzerine dağılarak gerçekleştirir. Bu yüzey, saf su yüzey geriminin 1/12 ile 1/2'si arasındadır.

Farklı oranda su içeren sıvıların yüzey gerim değeri birim olarak yaklaşık şu şekildedir: saf su için 72 din/cm; alveolleri çevreleyen ancak sürfaktan içermeyen normal sıvı için 50 din/cm; normal miktarlarda sürfaktan *içeren* alveol sıvısı için 5-30 din/cm arasındadır.

Kapalı Alveollerde Yüzey Gerimi İle Oluşan Basınç. Eğer akciğerlerin alveollerden dallanan hava yolları engellenirse, alveollerdeki yüzey gerimi alveollerin kollapsına neden olur. Bu da alveollerde havayı dışarıya doğru iten pozitif bir basınç yaratır. Bir alveolde bu şekilde oluşan basıncın miktarı aşağıda verilen formülle hesaplanabilir:

$$\text{Basınç} = \frac{2 \times \text{Yüzey gerimi}}{\text{Alveol yarıçapı}}$$

Yaklaşık 100 mikrometre yarıçaplı ve *normal sürfaktan* ile kaplanmış ortalama boyutta bir alveol için basınç değeri 4 cm su basıncı (3 mm Hg) olarak hesaplanır. Eğer alveoller sürfaktan içermeyen saf su ile kaplı ise, bu değer 18 cm su basıncı yani 4,5 kat daha yüksek olarak hesaplanacaktır. Böylece, sürfaktanın alveol yüzey gerimini düşürmede ve aynı zamanda solunum kaslarının akciğerleri genişlemiş halde tutmak için gerekli gücün azaltılmasında ne kadar önemli oldukları ortaya çıkar.

Yüzey Gerimi İle Oluşan Basınç Üzerine Alveol Yarıçapının Etkisi. Yukarıdaki formülden, alveollerde meydana gelen kollaps basıncının alveol yarıçapı ile *ters orantılı* olduğu görülmektedir. Bunun anlamı, alveoller küçüldükçe yüzey gerimi tarafından oluşturulan alveol basıncının büyüyeceğidir. Böylece, alveollerin normal yarıçapının yarısına sahip olması durumunda (100 yerine 50 mikrometre olduğunda) kollaps basıncı daha önce belirtilenin iki katı olacaktır. Bu durum, özellikle alveollerin çoğunun erişkin bir kişinin alveollerinin 1/4'ünden daha küçük yarıçapa sahip olduğu küçük prematüre bebeklerde önemlidir. Üstelik, normal olarak, sürfaktanın alveoller içine salgılanması gebeliğin 6. ve 7. aylarına gelinceye kadar, hatta bazı bebeklerde bundan daha sonra bile başlamaz. Bu nedenle, çoğu prematüre bebeklerin alveollerinde çok az veya hiç sürfaktan bulunmaz ve bu bebeklerin akciğerleri bazen normal erişkine göre altı ile sekiz kat daha fazla oranda kollaps eğilimi gösterir. Bu duruma *yenidoğanın sıkıntılı solunum sendromu* adı verilir. Bu durum, dikkatli ölçümlerle, özellikle sürekli pozitif basınçlı solunum uygulanarak tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanır.

AKCİĞER GENİŞLEYEBİLİRLİĞİ ÜZERİNE GÖĞÜS KAFESİNİN ETKİSİ

Buraya kadar, göğüs kafesini düşünmeksizin sadece akciğerlerin genişleyebilme yeteneğini tartıştık. Göğüs kafesi akciğerlerinkine benzer şekilde kendine özgü elastik ve visköz özelliklere sahiptir. Hatta, göğüste akciğerler bulunmasa bile, göğüs kafesini genişletmek için yine de kas kuvveti gerekecektir.

Göğüs Kafesi ve Akciğerlerin Birlikte Kompliyansı

Tüm solunum sisteminin kompliyansı (akciğerler ve göğüs kafesi birlikte) tamamen gevşemiş veya felç olmuş bir kişinin akciğerlerinin genişlemesi sırasında ölçülür. Kompliyansı ölçmek için, akciğer basınç ve hacimleri kaydedilirken bir miktar hava akciğerlere gönderilir. Tüm solunum sistemini şişirmek için gerekli basınç aynı akciğerleri göğüs kafesinden çıkardıktan sonra şişirmek için gerekli basıncın hemen hemen iki katı kadardır. Bu nedenle, akciğer-göğüs sisteminin birlikte kompliyansı tek başına akciğerlerinkinin yarısı kadardır. Tek başına akciğerler için 200 ml/cm su basıncı ile karşılaştırıldığında, sistemin birlikte kompliyansı 110 ml/cm sudur. Üstelik akciğerler büyük hacimlere genişlediği veya küçük hacimlere sıkıştırıldığında göğüs kafesinin sınırları ileri derecede artar; bu sınırlara yaklaşıldığında akciğer-toraks sisteminin birlikte kompliyansı tek başına akciğerlerinkinin 1/5'ine kadar düşebilir.

Solunum "İş"i

Normal sakin soluma sırasında tüm solunum kas kasılmasının inspirasyon sırasında oluştuğunu; ekspirasyonun

neredeyse tamamen akciğer ve göğüs kafesi yapılarının elastik gerikaçma yeteneği ile meydana gelen pasif bir olay olduğunu daha önceden belirtmiştik. Böylece, istirahat durumlarında solunum kasları normal olarak, ekspirasyonu değil, inspirasyonu gerçekleştirmek için "iş" yapar.

İnspirasyon işi üç bölüme ayrılabilir: (1) *kompliyans işi veya elastik iş* olarak adlandırılan akciğer ve göğüsün elastik kuvvetlerine karşı akciğerleri genişletmek için gereken iş; (2) *doku direnci işi* olarak adlandırılan akciğer ve göğüs duvarı yapılarının viskozitesini yenmek için yapılan iş ve (3) *hava-yolu direnci işi* olarak adlandırılan akciğerlere hava girişi sırasında hava yolu direncini yenmek için gerekli iş.

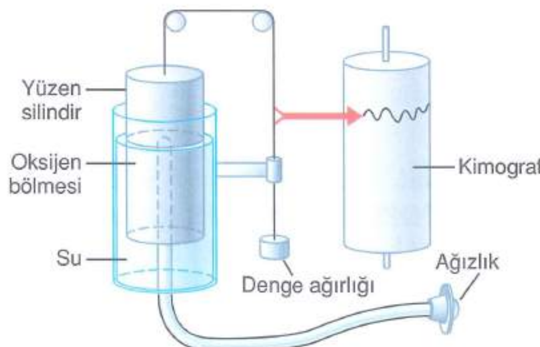
Solunum İçin Enerji Gereksinimi. Normal sakin solunum sırasında, vücut tarafından harcanan toplam enerjinin sadece yüzde 3-5'i akciğer ventilasyonu için kullanılmaktadır. Ancak, ağır egzersizde solunum için gerekli enerji miktarı, özellikle kişide herhangi bir düzeyde artmış hava-yolu direnci veya düşük akciğer kompliyansı söz konusu ise 50 kat kadar artabilir. Bu nedenle, bir kişinin yapabileceği egzersizin şiddeti üzerinde en büyük kısıtlamalardan biri, kişinin tek başına solunum olayları için yeterli kas enerjisi sağlayabilme yeteneğidir.

AKCİĞER HACİM VE KAPASİTELERİ

AKCİĞER HACİM DEĞİŞİKLİKLERİNİN KAYDEDİLMESİ—SPİROMETRE

Akciğer ventilasyonu *spirometre* denilen yöntem ile akciğerlere giren ve çıkan hava hacim hareketlerinin kaydedilmesi suretiyle incelenebilir. Tipik basit bir spirometre **Şekil 38-5**'te gösterilmiştir. Bu, bir su kabının üzerine ters çevrilmiş ve bir ağırlık ile dengelenmiş bir silindirden oluşur. Silindirde solunum gazı, genellikle hava veya oksijen bulunur ve bir boru ağız ile gaz bölmesini birbirine bağlar. Kişi bu gaz bölmesinden soluk aldığında veya bölmeye soluk verdiğinde silindir yükselir veya alçalır ve hareket eden bir kağıt üzerine uygun şekilde kayıt alınmış olur.

Şekil 38-6, farklı soluma koşullarında akciğer hacim değişikliklerini belirten bir spirogramı göstermektedir. Akciğer ventilasyonundaki değişiklikleri kolayca tanımlayabilmek amacıyla akciğerlerdeki hava bu şekil üzerinde, *genç erişkin erkek* için aşağıda ortalama olarak belirtildiği şekilde, *dört hacim* ve *dört kapasiteye* ayrılmıştır. **Tablo 38-1**, ortalama akciğer hacim ve kapasitelerini özetlemektedir.



Şekil 38-5. Spirometre

Akciğer Hacimleri

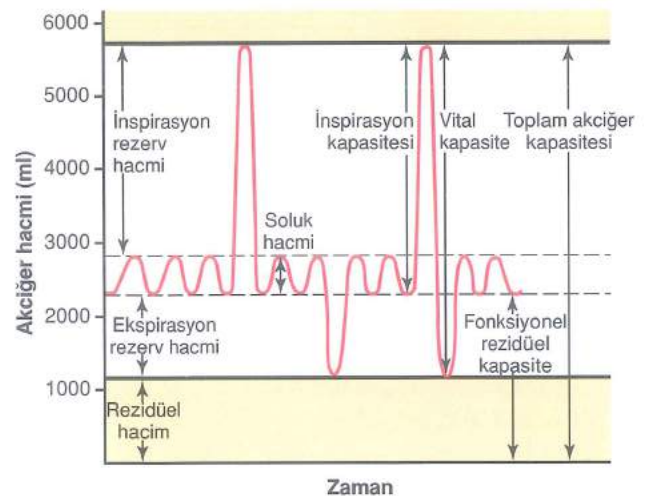
Şekil 38-6'da solda, birbirine eklendikleri zaman, akciğerlerin genişleyebildiği en yüksek hacme eşitlenen dört akciğer hacmi belirtilmiştir. Bu hacimlerin her birinin değeri şöyledir:

1. *Soluk hacmi* her normal solunum hareketi ile akciğerlere alınan veya akciğerlerden çıkarılan hava hacmidir; miktarı erişkin erkeklerde ortalama 500 ml kadardır.
2. *İnspirasyon rezerv hacmi*, kişi tüm gücüyle inspirasyon yaptığında, normal soluk hacminin üzerine alınabilen fazladan hava hacmidir; genellikle yaklaşık 3000 ml'ye eşittir.
3. *Ekspirasyon rezerv hacmi*, normal bir ekspirasyondan sonra, zorlu ekspirasyonla çıkarılabilen en fazla hava hacmidir; değeri normal olarak 1100 ml civarındadır.
4. *Rezidüel hacim*, en zorlu bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir; değeri yaklaşık 1200 ml kadardır.

Akciğer Kapasiteleri

Solunum döngüsünde olayları tanımlarken, bazen hacimlerin iki ya da daha fazlasının birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Böyle kombinasyonlar *akciğer kapasiteleri* olarak adlandırılır. **Şekil 38-6**'da sağda, aşağıdaki şekilde açıklanan önemli akciğer kapasiteleri sıralanmıştır:

1. *İnspirasyon kapasitesi; soluk hacmi* ve *inspirasyon rezerv hacminin* toplamına eşittir. Bu bir kişinin, normal ekspirasyon düzeyinden başlayarak, akciğerlerin en üst düzeyde gerilmesine kadar inspirasyonla alabildiği hava hacmidir (yaklaşık 3500 ml).



Şekil 38-7. Normal soluma, zorlu inspirasyon ve zorlu ekspirasyon sırasında solunum hareketlerini gösteren şekil.

Tablo 38-1 Sağlıklı Erişkin Erkekte Ortalama Akciğer Hacimleri ve Kapasiteleri

Akciğer Hacimleri ve Kapasiteleri	Normal Değerler (ml)
Hacimler	
Soluk hacmi	500
İnspirasyon rezerv hacmi	3000
Ekspirasyon hacmi	1100
Rezidüel hacim	1200
Kapasiteler	
İnspirasyon kapasitesi	3500
Fonksiyonel rezidüel kapasite	2300
Vital kapasite	4600
Toplam akciğer kapasitesi	5800

2. *Fonksiyonel rezidüel kapasite; ekspirasyon rezerv hacmi ve rezidüel hacmin* toplamına eşittir. Bu normal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava miktarıdır (yaklaşık 2300 ml).
3. *Vital kapasite; inspirasyon rezerv hacmi, soluk hacmi* ve *ekspirasyon rezerv hacimlerinin* toplamına eşittir. Bu, kişinin akciğerlerini önce en üst düzeyine kadar doldurduktan sonra, zorlu bir ekspirasyonla akciğerlerden çıkarabildiği en fazla hava miktarıdır (yaklaşık 4600 ml).
4. *Toplam akciğer kapasitesi;* akciğerlerin mümkün olan en yüksek kuvvetle gerilebildiği en yüksek hacimdir (yaklaşık 5800 ml). Bu hacim, *vital kapasite* ile *rezidüel hacmin* toplamına eşittir.

Tüm akciğer hacim ve kapasiteleri, kadınlarda erkeklerinkinden yaklaşık yüzde 20-25 daha düşüktür. İri ve atletik yapılı kişilerde de, küçük ve zayıf kişilerdekinden daha yüksektir.

AKCİĞER İŞLEVLERİNİN İNCELENMESİNDE KULLANILAN KISALTMA VE SİMGELER

Spirometri, akciğer uzmanlarının günlük olarak kullandığı birçok ölçüm yönteminden sadece biridir. Bu ölçüm yöntemlerinin çoğu ağırlıklı olarak matematiksel işlemlere dayanır. Bu hesaplamaları basitleştirmek ve aynı zamanda akciğer fonksiyon verilerini göstermek için birçok kısaltma ve simge standardize edilmiştir. Bunların en önemlileri **Tablo 38-2**'de verilmektedir. Bu simgeleri kullanarak, burada akciğer hacim ve kapasiteleri arasındaki bazı ilişkileri göstermek için basit cebirsel işlemler sunmaktayız. Öğrenciler bu ilişkiler üzerinde düşünmeli ve doğruluğunu kanıtlamalıdırlar.

$VC = IRV + V_T + ERV$

$VC = IC + ERV$

$TLC = VC + RV$

$TLC = IC + FRC$

$FRC = ERV + RV$

Tablo 38-2 Akciğer İşlevlerinde Kullanılan Kısaltmalar ve Simgeler

V_T	Soluk hacmi
FRC	Fonksiyonel rezidüel kapasite
ERV	Ekspirasyon rezerv hacmi
RV	Rezidüel hacim
IC	İnspirasyon kapasitesi
IRV	İnspirasyon rezerv hacmi
TLC	Toplam akciğer kapasitesi
VC	Vital kapasite
Raw	Havanın akciğerlere akışına karşı havayollarının direnci
C	Kompliyans
V_D	Ölü boşluk gaz hacmi
V_A	Alveol gazı hacmi
$\dot{V}_I$	Dakikada inspirasyon hacmi
$\dot{V}_E$	Dakikada inspirasyon hacmi
$\dot{V}_S$	Şant akımı
$\dot{V}_A$	Dakikada alveol ventilasyonu
$\dot{V}o_2$	Dakikada oksijen alınma hızı
$\dot{V}co_2$	Dakikada uzaklaştırılan karbondioksit miktarı
$\dot{V}co$	Dakikada karbonmonoksit alınma hızı
DLo_2	Akciğerlerin oksijen difüzyon kapasitesi
DLco	Akciğerlerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
P_B	Atmosfer basıncı
Palv	Alveol basıncı
Ppl	Plevra basıncı
Po_2	Oksijen parsiyel basıncı
Pco_2	Karbondioksit parsiyel basıncı
$P{N_2}$	Azot parsiyel basıncı
Pao_2	Arter kanında oksijen parsiyel basıncı
$Paco_2$	Arter kanında karbondioksit parsiyel basıncı
PAo_2	Alveol gazında oksijen parsiyel basıncı
$PAco_2$	Alveol gazında karbondioksit parsiyel basıncı
PAH_2O	Alveol gazında su parsiyel basıncı
R	Solunum değişimi oranı
$\dot{Q}$	Kalp debisi
Cao_2	Arter kanında oksijen konsantrasyonu
$C\bar{v}o_2$	Karışık venöz kanda oksijen konsantrasyonu
So_2	Hemoglobinin oksijen ile doygunluk yüzdesi
Sao_2	Arter kanında hemoglobinin oksijen ile doygunluk yüzdesi

FONKSİYONEL REZİDÜEL KAPASİTE, REZİDÜEL HACİM VE TOPLAM AKCİĞER KAPASİTESİNİN BELİRLENMESİ—HELYUM SEYRELTME YÖNTEMİ

Her normal ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmini belirten fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC),

akciğer işlevleri açısından önemlidir. Akciğer hastalıklarının bazı tiplerinde değeri, önemli oranda değiştiğinden, bu kapasitenin ölçülmesi sıkça istenir. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin yaklaşık yarısını oluşturan akciğerlerin rezidüel hava hacmi ekspirasyonla çıkarılamadığından, fonksiyonel rezidüel kapasite ölçümünde spirometre doğrudan kullanılamaz. Spirometre, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ölçmek için genellikle helyum dilüsyon yöntemi ile, aşağıda açıklandığı şekilde, dolaylı olarak kullanılmalıdır.

Hacmi bilinen bir spirometre, belirli konsantrasyonda hava-helyum karışımı ile doldurulur. Kişi spirometreden solumadan önce normal bir ekspirasyon yapar. Bu ekspirasyonunun sonunda akciğerlerde kalan hacim fonksiyonel rezidüel kapasiteye eşittir. Bu anda kişi hemen spirometreden solumaya başlar ve spirometredeki gazlar akciğerlerdeki gazlarla karışır. Sonuçta, helyum fonksiyonel rezidüel kapasite gazları ile seyrelir. Fonksiyonel rezidüel kapasite hacmi aşağıdaki denklem kullanılarak helyumun seyrelme oranından hesaplanabilir:

$$FRC = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1\right) Vi_{Spir}$$

Burada *FRC*, fonksiyonel rezidüel kapasite, Ci_{He} helyumun spirometredeki başlangıç konsantrasyonu, Cf_{He} helyumun spirometredeki son konsantrasyonu, Vi_{Spir} spirometrenin başlangıç hacmidir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) tayin edildikten sonra, rezidüel hacim (RV), fonksiyonel rezidüel kapasiteden normal spirometrik yöntemle ölçülen ekspirasyon rezervinin (ERV) çıkarılmasıyla tayin edilebilir. Aynı zamanda, toplam akciğer kapasitesi (TLC) de fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'ye inspirasyon kapasitesinin (IC) ilave edilmesiyle hesaplanabilir. Yani,

$$RV = FRC - ERV$$

ve

$$TLC = FRC + IC$$

DAKİKA SOLUNUM HACMİ, SOLUK HACMİ VE SOLUNUM HIZININ ÇARPIMINA EŞİTTİR

Dakika solunum hacmi, her dakika solunum yollarına giren yeni havanın toplam miktarıdır ve *soluk hacmi* ile *dakikadaki solunum hızının* çarpımına eşittir. Normal soluk hacmi yaklaşık 500 ml; normal solunum hızı dakikada ortalama 12'dir. Buna göre, *ortalama dakika solunum hacmi 6 L/dak*'dır. Dakika solunum hacmi 1,5 L/ dak ve soluk frekansı dakikada 2 ile 4 olan bir kişi ancak kısa bir süre yaşayabilir.

Genç erişkin bir erkekte nadiren soluk frekansı dakikada 40 ile 50'ye yükselebilir ve soluk hacmi vital kapasite kadar yani yaklaşık 4600 ml'ye kadar artabilir. Bu, dakikada 200 litreden daha büyük veya normalin 30 katından fazla bir dakika solunum hacmi demektir. Çoğu kişi bu değerin 1/2 ya da 2/3'ünü bir dakikadan daha uzun süre devam ettiremez.

ALVEOL VENTİLASYONU

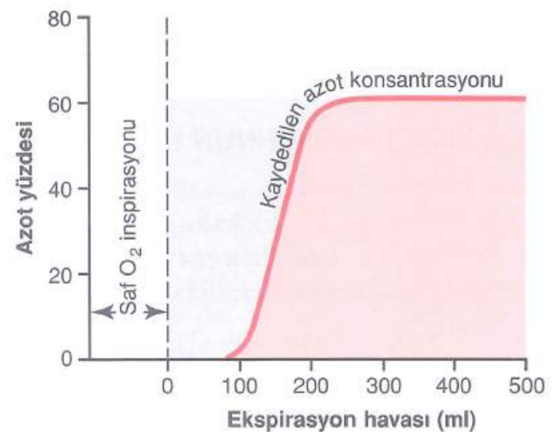
Akciğer ventilasyonunun esas önemi, havanın pulmoner kana yakın olduğu akciğerlerin gaz değişim bölgelerinde devamlı olarak yenilenmesidir. Bu bölgeler; alveolleri, alveol keselerini, alveol kanallarını ve solunum bronşiyollerini içerir. Yeni havanın bu bölgelere ulaşma hızına *alveol ventilasyonu* denir.

"ÖLÜ BOŞLUK" VE ALVEOL VENTİLASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Kişinin soluduğu havanın bir kısmı gaz değişiminin meydana geldiği bölgelere asla ulaşamaz, onun yerine burun, farinks ve trakea gibi, gaz değişiminin meydana gelmediği hava yollarını doldurur. Bu havaya, gaz değişiminde yararı bulunmadığı için *ölü boşluk havası* denir.

Ekspirasyon sırasında alveollerden gelen hava atmosfere ulaşmadan önce ilk olarak bu ölü boşluktaki hava çıkarılır. Bu nedenle, ölü boşluk, ekspirasyon gazlarının akciğerlerden uzaklaştırılmasında büyük bir dezavantaj oluşturur.

Ölü Boşluk Hacminin Ölçülmesi. Ölü boşluk hacminin ölçülmesinde kullanılan basit bir yöntem **Şekil 38-7**'deki grafikte gösterilmiştir. Bu ölçümü yapmak için, kişi hızla %100 oksijenden derin bir nefes alır. Böylece tüm ölü boşluk saf oksijenle dolar. Bir kısım oksijen alveol havasına karışmakla birlikte, tamamen alveol havasının yerini almaz. Daha sonra kişi, şekilde görüldüğü gibi hızla kayıt yapan azotölçere ekspirasyon yapar. Ekspirasyonla çıkarılan havanın ilk bölümü, hava yollarının tamamen oksijenle dolmuş ölü boşluk bölgesinden gelir. Bu yüzden kaydın erken dönemlerinde, yalnızca oksijen görülmekte olup, bu sırada azot konsantrasyonu sıfırdır. Daha sonra, alveol havası azotölçere gelmeye başladığında azot konsantrasyonu hızla yükselir. Çünkü alveol havasında bulunan bol miktarda azot, ölü boşluktaki havayla karışmaya başlamıştır. Bundan sonra da hava



Şekil 38-7. Bir kez saf oksijenin inspirasyonundan sonra ekspirasyonla çıkarılan havada azot konsantrasyonu değişikliklerinin kaydı. Bu kayıt ölü boşluk hacminin hesaplanmasında kullanılabilir.

ekspirasyonla çıkmaya devam ettiğinden ölü boşluk havası tümüyle solunum yolundan dışarı atılır ve sadece alveol havası kalır. Böylece, kaydedilen azot konsantrasyonu, azotun alveol konsantrasyonuna eşit hale geldiğinde, şeklin sağ tarafında görüldüğü gibi grafik platoya ulaşır. Öğrenci biraz dikkat ettiğinde gri alanın, içinde azot bulunmayan havayı temsil ettiğini görebilir. Bu alan, ölü boşluk havasının hacmini göstermektedir. Kesin hesaplama için aşağıdaki denklem kullanılır:

$$V_D = \frac{\text{Gri alan} \times V_E}{\text{Pembe alan} + \text{Gri alan}}$$

Burada, V_D ölü boşluk havasını ve V_E toplam ekspirasyon havası hacmini ifade etmektedir.

Örneğin, grafikteki gri alanın 30 cm^2, pembe alanın 70 cm^2 ve toplam ekspirasyon hacminin 500 ml olduğunu düşünelim. Buna göre ölü boşluk aşağıdaki gibidir:

$$\frac{30}{30+70} \times 500 = 150 \text{ ml}$$

Normal Ölü Boşluk Hacmi. Genç erişkin bir erkekte normal ölü boşluk havası 150 ml kadardır. Bu değer yaşla hafifçe artar.

Anatomik ve Fizyolojik Ölü Boşluk. Biraz önce ölü boşluğun ölçülmesinde tanımlanan yöntem, alveoller ve onların gaz değişimi ile yakın ilişkisi bulunan bölgeleri dışında, solunum sistemindeki bütün boşlukların hacmini ölçer ki, bu boşluğa *anatomik ölü boşluk* adı verilir. Fakat bazen, çevresindeki pulmoner kapillerlerde kan akımının hiç olmaması veya çok zayıf olması nedeniyle, alveollerin bir bölümü hiç işlev görmez ya da kısmen işlev görür. Bu nedenle, işlevsel bakış açısıyla bu alveoller de ölü boşluk gibi kabul edilmelidir. Alveol ölü boşluğu da kapsayan ölü boşluğun toplam ölçüsüne, anatomik ölü boşluğun aksine *fizyolojik ölü boşluk* adı verilir. Normal bir kişide, akciğerdeki bütün alveoller işlevsel durumda bulunduğundan, anatomik ve fizyolojik ölü boşluklar hemen hemen birbirine eşittir. Fakat, akciğerlerin bazı kısımlarında işlev yapmayan ya da kısmen işleve katılan alveoller taşıyan kişilerde fizyolojik ölü boşluk bazen anatomik ölü boşluğun 10 katına veya 1-2 litreye ulaşabilir. Bu problemlerin akciğer gaz değişimleri ile ilgili olanları Bölüm 40'da, bazı akciğer hastalıklarıyla ilişkili olanları da Bölüm 43'de geniş olarak ele alınacaktır.

ALVEOL VENTİLASYONUNUN HIZI

Dakikada alveol ventilasyonu, alveollere ve yakınındaki gaz değişim alanlarına bir dakikada giren yeni havanın toplam hacmidir. Bu, soluk frekansı ile her solukta bu bölgelere giren yeni hava miktarının çarpımına eşittir.

$$\dot{V}_A = \text{Frekans} \times (V_T - V_D)$$

Burada, $\dot{V}_A$ dakikada alveol ventilasyon hacmini, *frekans* dakikada soluk sayısını, $\dot{V}_T$ soluk hacmini ve $\dot{V}_D$ fizyolojik ölü boşluk hacmini göstermektedir.

Böylece, 500 ml'lik normal bir soluk hacmi, 150 ml'lik normal bir ölü boşluk hacmi ve dakikada 12 soluk frekansı olduğunda alveol ventilasyonu 12 x (500 - 150) ya da dakikada 4200 ml olarak bulunur.

Alveol ventilasyonu, alveollerde, oksijen ve karbondioksit konsantrasyonlarını belirleyen başlıca faktörlerden biridir. Bu nedenle, solunum sistemiyle ilgili aşağıdaki bölümlerde gaz değişimi ile ilgili hemen bütün tartışmalar alveol ventilasyonu üzerine yoğunlaşmaktadır.

Solunum Yollarının İşlevleri

Trakea, Bronşlar ve Bronşiyoller

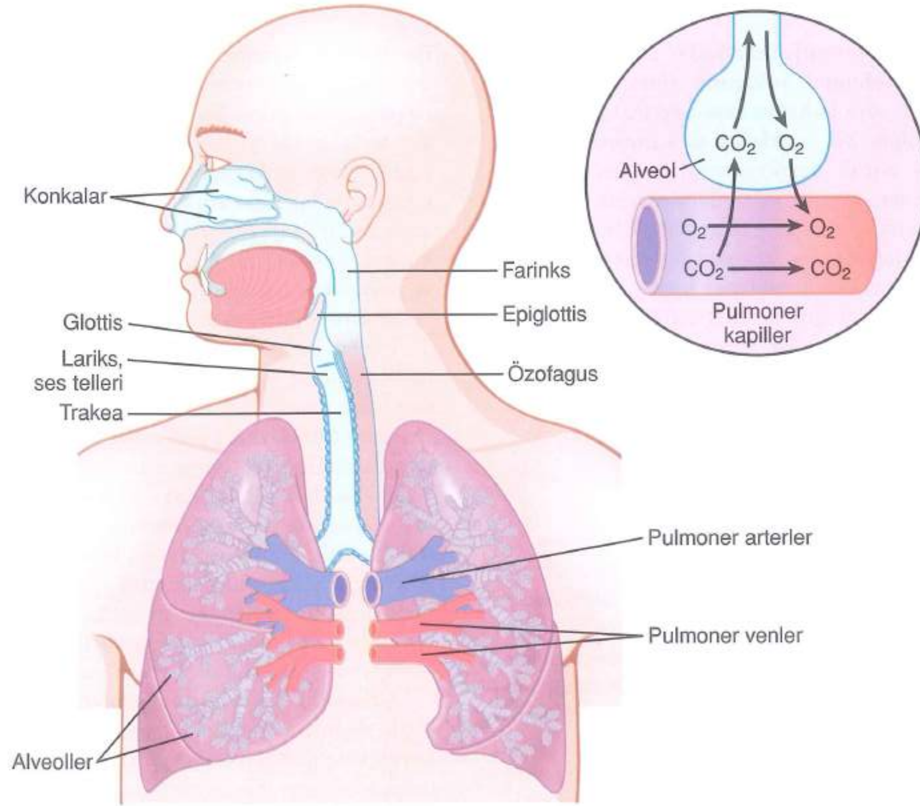
Şekil 38-8, solunum yollarını göstermektedir. Hava akciğerlere trakea, bronşlar ve bronşiyoller yoluyla dağılır.

Bütün solunum yollarında en önemli problemlerden biri, havanın alveollere kolaylıkla giriş çıkışını sağlayacak şekilde solunum yollarının açık tutulmasıdır. Trakeanın kollapsını önlemek için, trakeanın çeperinin yaklaşık altıda beşini kapsayacak şekilde birçok kıkırdak halka bulunur. Bronş duvarlarında daha az yoğunluktaki kısa ve kıvrımlı kıkırdak plaklar, bronşlara yeterli düzeyde bir sertlik verdiği gibi, aynı zamanda akciğerlerin açılıp büzülme hareketine de izin verir. Bu plaklar, bronşların sonraki dallanmalarında daha da seyrelirler ve genellikle, çapları 1,5 milimetreden daha dar olan bronşiyollerde kaybolurlar. Öte yandan, bronşiyollerin çeperinde kollapsı önleyen herhangi bir sert yapı bulunmaz. Bunun yerine, esas olarak alveolleri genişleten aynı transpulmoner basınçlarla genişlemiş halde tutulurlar. Yani, alveoller genişlerken, aynı oranda olmasa da bronşiyoller de genişler.

Bronş ve Bronşiyollerin Duvarlarındaki Kaslar ve Kontrolü. *Trakea* ve *bronşların* kıkırdak plaklarla kaplı olmayan tüm bölgelerinde, çeperler esas olarak düz kaslardan oluşmaktadır. *Bronşiyol* çeperleri de, *respiratuvar bronşiyol* adı verilen terminal bronşiyollerin son bölümleri dışında, hemen tamamen düz kaslardan meydana gelmiştir. Respiratuvar bronşiyollerin duvarı ise esas olarak pulmoner epitel ve altını çevreleyen fibröz dokuya ilave olarak birkaç düz kas lifinden oluşmaktadır. Akciğerin birçok obstrüktif hastalıkları, bizzat bu düz kasların aşırı kasılmasıyla küçük bronş ve büyük bronşiyollerin daralması sonucu meydana gelir.

Bronş Ağacında Hava Akımına Karşı Direnç. *Normal solunum koşullarında,* solunum yollarında havanın akışı o kadar kolaydır ki sakin solunumda alveollerden atmosfere gerekli hava akımını oluşturmak için, 1 santimetre su basıncından daha az bir basınç farkının olması yeterlidir. Hava akımına karşı en büyük direnç, terminal bronşiyollerin küçük hava yollarında değil, daha büyük bronşiyollerin bazılarında ve trakeaya yakın bronşlarda meydana gelir. Buradaki yüksek direncin nedeni, her birinden çok az miktarda havanın geçtiği yaklaşık sayıları 65.000 olan paralel terminal bronşiyollere oranla, geniş bronşların çok daha az sayıda bulunmasıdır.

Ancak, hastalık durumlarında, daha küçük bronşiyoller, küçük çaplı olmaları ve (1) çeperlerindeki kasın kasılması, (2) duvarlarında ödem oluşması veya (3) bronşiyollerin lümeninde müküs birikmesi sonucu kolayca tıkanmaları nedenleriyle, hava akımına karşı direnci belirlemede çok daha büyük bir rol oynarlar.



Şekil 38-8. Solunum yolları.

Bronşiyol Kaslarının Sinirsel ve Yerel Kontrolü—Bronşiyollerin "Sempatik" Genişlemesi. Akciğerin merkezi kısımlarına doğru, sadece birkaç sempatik sinir lifi ulaştığından, bronşiyollerin sempatik sinir lifleriyle doğrudan kontrolü oldukça zayıftır. Buna karşılık, bronş ağacı adrenal bezin medullasından sempatik uyarılmayla kan dolaşımına serbestlenen *norepinefrin* ve *epinefrin* ile çok daha fazla karşılaşmaktadır. Bu hormonların her ikisi, özellikle epinefrin *beta adrenerjik reseptörleri* daha fazla uyarması nedeniyle bronş ağacının dilatasyonuna neden olur.

Bronşiyollerin Parasempatik Daralması. Vagus sinirinden köken alan birkaç parasempatik sinir lifi akciğer parankimine girer. Bu sinirler *asetilkolin* salgılar ve uyarıldıkları zaman bronşiyollerde hafiften orta dereceye doğru bir daralmaya neden olurlar. Astım gibi bir hastalık nedeniyle önceden bir miktar daralmış olan bronşiyollerde, ilave bir parasempatik sinir uyarılması sıklıkla durumu daha da kötüleştirir. Böyle bir durum oluştuğunda, asetilkolinin etkisini engelleyen *atropin* gibi ilaçların verilmesi, çoğu kez bronşiyolleri gevşeterek daralmayı düzeltebilir.

Bazen, akciğerlerden kaynaklanan reflekslerle de parasempatik sinirler aktive olur. Bunların çoğu, bizzat solunum yollarındaki epitel zarın zehirli gazlar, tozlar, sigara dumanı ya da bronşiyal enfeksiyonlarla iritasyonu sonucunda ortaya çıkar. Ayrıca, mikroemboliler küçük pulmoner arterleri tıkadığında, sıklıkla bir bronşiyol daraltıcı refleks meydana gelir.

Yerel Salgısal Faktörler Bronşiyollerde Daralmaya Neden Olabilir. Akciğerlerde meydana gelen çeşitli maddeler, bronşiyollerde daralma oluşturmada oldukça aktiftir. Bunlardan en önemli iki tanesi, *histamin* ve *anafilaksinin yavaş etkili maddesi*'dir. Bunların her ikisi de, alerjik reaksiyonlar sırasında, özellikle havadaki polenlerin neden olduğu alerjik reaksiyonlarda, akciğer dokularındaki *mast hücreleri* tarafından serbestlenirler. Bu nedenle, alerjik astımda meydana gelen havayolu tıkanmalarında anahtar rolü oynarlar. Bu durum, özellikle anafilaksinin yavaş etkili maddesi için geçerlidir.

Havayollarının parasempatik daraltıcı reflekslerine yol açan -duman, toz, sülfür dioksit ve siste bulunan bazı asitli elementler gibi- aynı iritan maddeler, aynı zamanda akciğer dokularına doğrudan etkiyle havayollarında tıkayıcı daralmaya yol açan yerel, sinirsel olmayan reaksiyonları başlatır.

Solunum Yollarını Döşeyen Müküs ve Geçiş Yollarının Temizlenmesinde Silyaların Etkinliği

Burundan terminal bronşiyollere kadar uzanan tüm solunum yolları, yüzeyi tamamen örten bir müküs tabakasıyla nemli tutulur. Müküs kısmen, yolları kaplayan epiteldeki tek goblet hücrelerinden, kısmen de küçük submukoza bezlerinden salgılanır. Müküs, yüzeyi nemlendirme özelliğine ilave olarak inspirasyon havasındaki küçük partikülleri yakalar ve bunların birçoğunun alveollere ulaşmasına engel olur. Müküsün kendisi de aşağıda açıklandığı şekilde solunum yollarından uzaklaştırılır.

Burun ve terminal bronşiyollere kadar inen aşağı hava yollarını kapsayan solunum yollarının tüm yüzeyi, her birinde yaklaşık 200 silya bulunan silyalı epitel hücreleriyle kaplıdır. Bunlar Bölüm 2'de açıklanan mekanizma ile saniyede 10-20 vuruş olmak üzere, sürekli çırpma hareketi yaparlar ve "hamle hareketi'nin yönü daima farinkse doğrudur. Yani, akciğerlerdeki silyalar yukarı doğru, buna karşın burundakiler aşağı doğru vuruş yaparlar. Bu sürekli çırpmalar müküs tabakasını yaklaşık dakikada birkaç milimetrelik yavaş bir hızla farinkse doğru hareket ettirir. Daha sonra, müküs ve içindeki tutulmuş olan parçacıklar ya yutulur ya da öksürme ile dışarıya atılır.

Öksürük Refleksi

Bronşlar ve trakea, hafif temaslara o derece duyarlıdır ki düşük miktarlarda yabancı maddenin hafif teması veya diğer iritasyon nedenleri öksürük refleksini başlatır. Larinks ve karina (trakeanın bronşlara ayrıldığı nokta) başta olmak üzere, terminal bronşiyoller ve hatta alveoller, sülfür dioksit gazı veya klor gazı gibi yıkıcı kimyasal maddelere duyarlıdır. Aferent sinir uyarıları, solunum yollarından başlıca vagus sinirleri ile beynin medullasına iletilir. Burada, medullanın nöron devreleri ile tetiklenen otomatik olaylar zinciri aşağıdaki etkileri oluşturur.

İlk olarak, inspirasyonla hızla 2,5 litre kadar hava alınır. İkinci olarak, epiglottis kapanır ve ses telleri sıkıca kapanarak havayı akciğerlerde hapseder. Üçüncü olarak, abdominal kaslar kuvvetle kasılarak diyaframı yukarı doğru iterken, iç interkostal kaslar gibi diğer ekspirasyon kasları da şiddetle kasılır. Sonuçta, akciğer içi basınç hızla 100 mm Hg veya daha yüksek bir değere çıkar. Dördüncü olarak, epiglottis ve ses telleri aniden geniş olarak açılır ve akciğerlerdeki yüksek basınçlı hava *patlar tarzda* hızla dışarı atılır. Gerçekten de, dışarı atılan havanın hızı bazen saatte 90-150 kilometreye ulaşabilir. Daha da önemlisi, akciğerlerin kuvvetle sıkışması bronşları ve trakeayı kıkırdaksız kısmı içeriye doğru çökecek şekilde kollabe eder ve içerideki havayı *bronş* ve *trakea yarıklardan* dışarıya püskürtür. Hızla hareket eden hava, genellikle, bronş veya trakeada bulunan herhangi bir yabancı cismi de birlikte sürükler.

Hapşırma Refleksi

Hapşırma refleksi, mekanizma olarak öksürük refleksine çok benzer; aradaki fark, alt solunum yolları yerine, burun yollarında oluşmasıdır. Bu refleksi başlatan uyaran burun yollarının iritasyonudur. Burun yollarından kaynaklanan aferent uyarılar 5. kafa çifti ile refleksin tetiklendiği medullaya ulaşır. Öksürük refleksinde olduğu gibi bir seri reaksiyonlar gelişir. Ancak uvula aşağıya doğru indiğinden havanın büyük bir miktarı hızla burundan dışarıya atılır. Böylece, burun yollarının yabancı maddelerden temizlenmesine yardımcı olur.

Burnun Normal Solunum İşlevleri

Hava burundan geçerken, burun boşluğunda üç farklı normal solunum işlevi gerçekleşir: (1) hava, toplam alanı 160 cm^2'yi bulan (bkz. **Şekil 38-8**) konkaların ve septumun geniş yüzeyi tarafından *ısıtılır;* (2) hava burnun arkasına ulaşmadan neredeyse *tamamen nemlendirilir* ve (3) hava *kısmen filtre edilir.* Bu işlevlerin tümüne, üst solunum yollarının *havayı düzenleyici işlevi* adı verilir. Genellikle, trakeaya varmadan önce, inspirasyonla alınan havanın ısısı, vücut sıcaklığıyla en çok 1°F kadar ve su buharı ile nemlendirilmesi de tam doygunluğun yüzde 2-3'ü oranında fark olacak şekilde artırılır. Bir kişi havayı bir tüp vasıtasıyla doğrudan trakeaya alırsa (trakeostomide olduğu gibi), havanın soğutucu ve özellikle kurutucu etkisi, akciğerlerin alt bölümlerinde ciddi hasara ve enfeksiyona neden olabilir.

Burnun Filtrasyon İşlevi. Burun deliklerinin girişindeki kıllar, büyük parçacıkların filtre edilmesinde önemlidir. Daha önemlisi, parçacıkların *türbülan çökelme* ile uzaklaştırılmasıdır. Yani, hava burun yollarından geçerken, *konkalar* (havanın türbülansına neden oldukları için *türbinatlar* olarak da adlandırılır), septum ve farinks çeperi gibi pek çok engelleyici kanatlara çarpar. Hava bu engellerden herhangi birine her çarpışında hareket yönünü değiştirmek zorunda kalır. Havada asılı duran parçacıklar, havadan daha büyük kütleye ve ivmeye sahip olduklarından gidiş yönlerini hava kadar hızlı değiştiremezler. Bu nedenle, yol boyunca engellerin yüzeyine çarparak ilerler ve mukoza örtüsü tarafından tutularak, silyalarla farinkse iletildikten sonra yutulurlar.

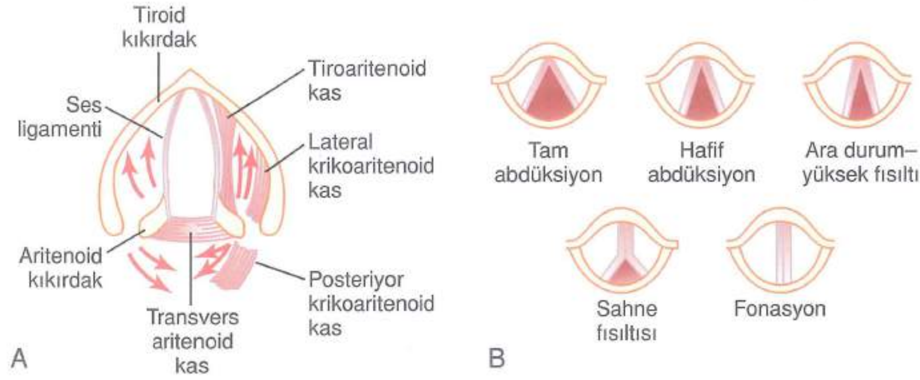
Solunum Yollarında Tutulan Parçacıkların Büyüklüğü. Solunan havadaki parçacıkların uzaklaştırılmasında burundaki türbülans mekanizması o kadar etkindir ki, 6 mikrometreden daha büyük çapa sahip hemen hiçbir parçacık burun yoluyla akciğerlere ulaşamaz. Bu boyut alyuvarların çapından daha küçüktür.

Geriye kalan parçacıklar, çoğunun çapları 1-5 mikrometre arasındadır, *yerçekimine bağlı* çökelme nedeniyle küçük bronşiyoller içine yerleşirler. Örneğin, kömür işçilerinde bu şekilde çöken toz parçacıkları nedeniyle gelişen terminal bronşiyol hastalığı yaygındır. Daha da küçük parçacıkların bir kısmı (çapı 1 mikrometreden küçük olanlar) alveol duvarından *difüzyona* uğrayarak alveol sıvısına yapışırlar. Fakat 0,5 mikrometreden daha küçük birçok parçacık, alveol havasında asılı halde kalarak ekspirasyonla dışarı atılırlar. Örneğin, sigara dumanındaki parçacıkların çapı 0,3 mikrometre kadardır. Bunların hemen hiçbiri alveollerden önceki solunum yollarında çökelmez. Ne yazık ki, 1/3 kadarı difüzyon yoluyla alveollere çökelir. Geri kalanı süspansiyon halinde dengelenir ve ekspirasyon havası ile dışarı atılır.

Alveollerde yakalanmış olan parçacıkların çoğu, Bölüm 34'te açıklandığı gibi, *alveol makrofajları* tarafından, diğerleri de akciğer lenfatikleri yoluyla uzaklaştırılır. Aşırı partikül birikimi, alveol septumlarında fibröz dokunun büyümesine neden olabilir; bu durumda, kalıcı işlev bozukluklarına yol açar.

Ses Çıkarma (Vokalizasyon)

Konuşma, sadece solunum sistemiyle değil, aynı zamanda (1) Bölüm 58'de tartışıldığı gibi, konuşmanın beyin korteksindeki özel kontrol merkezleri, (2) beyindeki solunum kontrol merkezleri ve (3) ağız ve burun boşluklarındaki artikülasyon ve rezonansla ilgili yapılarla da ilişkilidir. Konuşma, iki ayrı mekanik işlevden oluşur: (1) larinks tarafından gerçekleştirilen *fonasyon* ve (2) ağız yapıları tarafından gerçekleştirilen *artikülasyon.*





Şekil 38-9. A, Lakinksin anatomisi. **B,** Fonasyon (konuşma) sırasında larinksin işlevi. Fonasyonun farklı tiplerinde ses tellerinin durumunu göstermektedir *(Greene MC: The Voice and its Disorders, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1980).*

Fonasyon. Larinks, **Şekil 38-9A**'da görüldüğü gibi, özellikle bir vibratör olarak görev yapmak üzere uyum göstermiştir. Titreşen eleman olan *plika vokalisler* (ses kıvrımları) genellikle *ses telleri* olarak adlandırılır. Ses telleri, larinksin yan duvarlarında, glottisin merkezine doğru uzanan çıkıntılarından oluşur. Bunlar, larinksin çok sayıda özgül kaslarıyla gerilir ve pozisyon değiştirirler.

Şekil 38-9B, laringoskopla glottisin içine bakıldığında görülen ses tellerini göstermektedir. Normal soluma sırasında, teller havanın kolayca geçebileceği şekilde genişlemiştir. Fonasyon sırasında ses telleri aralarından hava geçerken, vibrasyon oluşturacak şekilde birlikte hareket ederler. Vibrasyonun perdesi, esas olarak tellerin gerilme düzeyi ile belirlenir. Ayrıca tellerin birbirine ne kadar sıkıca yaklaştıklarıyla ve kenarlarının kütlesiyle de ilişkilidir.

Şekil 38-9A, müköz epitel tabakanın kaldırılmasından sonra, plika vokalislerin diseksiyonuyla ortaya çıkan yapıları göstermektedir. Hemen iç kısımdaki her bir tel *ses ligamenti* denilen güçlü elastik bir ligamenttir. Bu yapı önde, boynun ön yüzeyinden öne doğru çıkıntı yapan ve "Adem elması" denilen büyük *tiroid kıkırdağın* ortasına bağlanır. Arkada ise iki *aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntılarına* yapışır. Tiroid ve aritenoid kıkırdakların her ikisi de aşağıdan *krikoid kıkırdak* denilen ve **Şekil 38-9**'da gösterilmeyen bir başka kıkırdağa bağlanmaktadır.

Ses telleri, tiroid ve aritenoid kıkırdaklardan krikoid kıkırdağa doğru uzanan kasları harekete geçirmesiyle ya tiroid kıkırdağın öne doğru rotasyonu ya da aritenoid kıkırdakların arkaya doğru rotasyonu ile gerilebilirler. Ses ligamentlerinin yan kısımlarında ve ses tellerinin içinde yer alan tiroaritenoid kaslar, aritenoid kıkırdakları tiroid kıkırdağa doğru çekebilir ve böylece ses telleri gevşer. Aynı zamanda ses tellerinin *içindeki* bu kaslarla *ses tellerinin kenarlarının şekil ve kalınlığı değiştirilerek*, yüksek perdeli sesler keskin, daha bas sesler künt hale getirilebilir.

Ayrıca, aritenoid kıkırdaklar ve krikoid kıkırdak arasında birkaç küçük larinks kas grupları bulunmaktadır. Bunlar kıkırdaklara tabanlarından iç ya da dış rotasyon yaptırarak birbirlerine doğru yaklaştırarak ya da birbirinden uzaklaştırarak ses tellerine **Şekil 38-9B**'de görülen farklı biçimleri verebilirler.

Artikülasyon ve Rezonans. Artikülasyonun üç ana organı *dudaklar, dil* ve *yumuşak damaktır.* Bu organları ayrıntılarıyla tartışmaya pek gerek yoktur; çünkü hepimiz konuşurken veya diğer sesleri çıkarırken bu organların nasıl hareket ettiğini biliriz.

Ağız, burun ve ilgili *nazal sinüsler, farinks* ve hatta *göğüs boşluğu* rezonatör olarak işlev görürler. Yine hepimiz bu yapıların rezonatör niteliklerini biliriz. Örneğin, burun rezonatörlerin işlevi, bu rezonatörlere hava geçişinin engellendiği, ağır soğuk algınlığı geçiren bir kişide sesin niteliğinin değişmesiyle görülebilir.

Kaynaklar

Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. News Physiol Sci 18:151, 2003.

Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 363:2233, 2010.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84:385, 2004.

Lalley PM: The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. Respir Physiol Neurobiol 187:199, 2013.

Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J: Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. Biochim Biophys Acta 1838:1568, 2014.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19:55, 2004.

Strohl KP, Butler JP, Malhotra A: Mechanical properties of the upper airway. Compr Physiol 2:1853, 2012.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. Physiology (Bethesda) 28:404, 2013.

Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum. Chest 135:505, 2009.

West JB: Why doesn't the elephant have a pleural space? News Physiol Sci 17:47, 2002.

Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. J Appl Physiol 101:628, 2006.

Widdicombe J: Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. Respir Physiol Neurobiol 167:2, 2009.

Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. J Clin Invest 111:1453, 2003.



BÖLÜM 39

Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı

Akciğer iki dolaşıma sahiptir. Yüksek basınçlı, düşük akımlı dolaşım ve düşük basınçlı, yüksek akımlı dolaşım. Yüksek basınçlı, düşük akımlı dolaşım, trakeaya, terminal bronşiyolleri de içeren bronş ağacına, akciğerlerin destek dokularına, pulmoner arter ve venlerin dış örtülerine (adventisya) sistemik arter kanı sağlar. Torasik aortun dalları olan *bronş arterleri* bu sistemik arter kanının çoğunu aort basıncından hafifçe daha düşük bir basınçla sağlar. Düşük basınçlı, yüksek akımlı dolaşım, tüm vücuttan topladığı venöz kanı oksijenin eklendiği ve karbondioksitin uzaklaştırıldığı alveol kapillerlerine iletir. *Pulmoner arter* sağ ventrikülden aldığı kanı dalları vasıtasıyla gaz değişiminin gerçekleşmesi için alveol kapillerlerine taşır. Daha sonra ise, pulmoner venler kanı, sol ventrikülden sistemik dolaşıma pompalanmak üzere sol atriyuma taşır.

Bu bölümde pulmoner dolaşımın akciğerlerde gaz değişiminde önemli olan özel yönleri tartışılacaktır.

PULMONER DOLAŞIM SİSTEMİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Pulmoner Damarlar. Pulmoner arter sağ ventrikül çıkışından itibaren 5 santimetre ilerledikten sonra iki akciğere kan sağlayan sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır.

Pulmoner arter, duvar kalınlığı aortanın üçte biri kadar olan, ince bir damardır. Pulmoner arter dalları çok kısadır. Daha küçük arter ve arteriyoller de dahil olmak üzere tüm pulmoner arterler, benzer sistemik arterlere göre daha geniş çapa sahiptir. Bu geniş çap ile birlikte ince ve esnek yapıları pulmoner arter ağacına *büyük bir kompliyans* sağlar. Kompliyans ortalama 7 ml/mm Hg kadar olup tüm sistemik arter ağacının kompliyansına benzerdir. Pulmoner arter ağacına ait kompliyansın büyüklüğü, pulmoner arterlerin sağ ventrikülün atım hacmine uyum sağlamasına izin verir.

Pulmoner venler de pulmoner arterler gibi kısadır. İçlerinde taşıdıkları kanı çok kısa bir sürede sol atriyuma boşaltırlar.

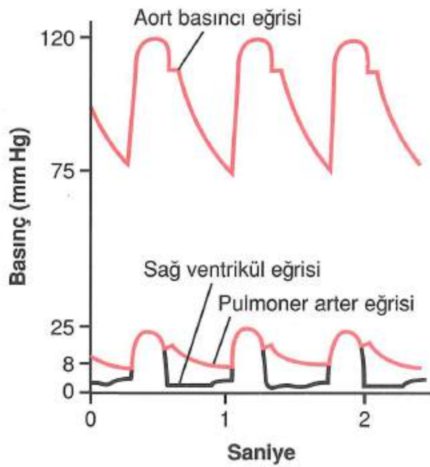
Bronş Damarları. Kan akciğerlere kaynağı sistemik dolaşım olan küçük bronş arterleri yoluyla da ulaşır. Bu yolla akciğerlere ulaşan kan toplam kalp debisinin yaklaşık yüzde 1-2'si kadardır. Bronş arterlerindeki bu kan pulmoner arterlerde bulunan kısmen deoksijene kanın aksine *oksijenlenmiş* kandır. Akciğerlerin bağ dokusunu, septa, küçük ve büyük bronşlarını da içeren destek dokularını besler. Bu bronş ve arter kanı destek dokularını besledikten sonra sağ atriyum yerine pulmoner venler yoluyla *sol atriyuma dökülür.* Bu nedenle, sol atriyuma gelen kan akımı ve sol ventrikül debisi sağ ventrikül debisinden yaklaşık yüzde 1-2 oranında daha fazladır.

Lenfatikler. Lenf damarları akciğerin tüm destek dokularında bulunur. Terminal bronşiyolleri çevreleyen bağ dokusunun boşluklarından başlar, akciğer hilusuna yönlenir ve buradan sonra esas olarak *sağ torasik lenf kanalına* dökülür. Alveollere ulaşan partiküllerin uzaklaştırılması kısmen bu kanallar vasıtasıyla olmaktadır. Akciğer kapillerlerinden dışarı sızan plazma proteinleri de akciğer dokularından yine bu yolla uzaklaştırılmaktadır. Böylece pulmoner ödem oluşmasını önlemede yardımcı olurlar.

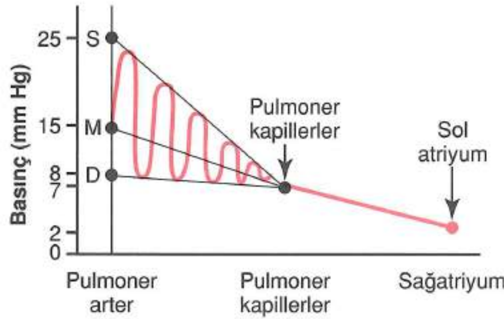
PULMONER SİSTEMDEKİ BASINÇLAR

Sağ Ventriküldeki Basınçlar. Sağ ventrikül ve pulmoner arterin basınç nabız eğrileri **Şekil 39-1**'in alt kısmında gösterilmiştir. Bu eğriler, şeklin üst kısmında gösterilen ve çok daha yüksek olan aort basıncına ait eğri ile karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bir insanda sağ ventriküldeki sistolik basınç ortalama 25 mm Hg ve diyastolik basınç ise 0-1 mm Hg kadardır. Bu değerler sol ventriküle ait basınç değerlerinin sadece beşte biri kadardır.

Pulmoner Arterdeki Basınçlar. *Sistol* sırasında pulmoner arterdeki basınç esas olarak sağ ventriküldeki basınca eşit olup, bu durum **Şekil 39-1**'de gösterilmiştir. Ancak sistol sonunda pulmoner kapak kapandıktan sonra ventrikülün ba-



Şekil 39-1. Sağ ventrikül, pulmoner arter ve aorta ait basınç nabız eğrileri.



Şekil 39-2. Akciğerin farklı damarlarındaki basınçlar. D, diyastolik M, ortalama; S sistolik. Kırmızı eğri, arter pulsasyonlarını göstermektedir

sıncı hızla düşerken, kanın akciğer kapillerlerinde ilerlemesi nedeniyle pulmoner arter basıncı daha yavaş düşer.

Şekil 39-2'de gösterildiği üzere sağlıklı bir insanda *pulmoner arterin sistolik basıncı* yaklaşık 25 mm Hg, *diyastolik basıncı* 8 mm Hg ve *ortalama pulmoner arter basıncı* ise 15 mm Hg'dır.

Pulmoner Kapiller Basınç. **Şekil 39-2**'de çizildiği üzere, ortalama pulmoner kapiller basınç yaklaşık 7 mm Hg'dır. Kapiller basıncın düşük olmasının pulmoner kapillerlerin sıvı değişimi işlevi ile ilişkili olarak önemi, bölümün ilerleyen kısımlarında daha detaylı şekilde tartışılacaktır.

Sol Atriyum ve Pulmoner Vene Ait Basınçlar. Sırtüstü yatar pozisyondaki bir insanda, sol atriyumda ve ana pulmoner venlerde ortalama basınç 2 mm Hg kadardır. Bu değer 1 mm Hg gibi düşük bir değerden, 5 mm Hg gibi yüksek bir değere kadar değişebilir. Bir kateteri kalp odacıklarından geçirerek sol atriyuma ulaştırmanın zor olması nedeniyle, bir insanın sol atriyum basıncını doğrudan tespit edebilen bir cihazla ölçmek mümkün değildir. Bununla birlikte, sol atriyumun basıncı, orta derecede bir doğrulukla *pulmoner kama basıncı* ölçülerek tahmin edilebilir. Pulmoner kama basıncı ölçümü için öncelikle bir kateter periferdeki bir ven yoluyla sağ atriyuma kadar ulaştırıldıktan sonra sağ kalp ve pulmoner arter yoluyla pulmoner arterin küçük dallarından birinde ilerletilir. Son olarak, kateter bu *küçük dalı sıkıca tıkayıncaya kadar* itilir.

Yapılan işlem doğrultusunda kateterin ucundan ölçülen basınca "kama basıncı" denir. Yaklaşık 5 mm Hg'dır. Kateter ile tıkanan küçük arter dalında kan akımı tamamen durdurulduğundan ve bu arterin ilerisindeki kan damarları pulmoner kapillerlerle doğrudan bağlantı yaptıklarından dolayı bu kama basıncı sol atriyum basıncından genellikle sadece 2-3 mm Hg kadar daha yüksektir. Sol atriyum basıncı yüksek değerlere çıktığı zaman, pulmoner kama basıncı da yükselir. Bu nedenle, pulmoner kama basıncı ölçümleri, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner kapiller basınç ve sol atriyum basınç değişimlerinin incelenmesinde kullanılabilir.

AKCİĞERLERİN KAN HACMİ

Akciğerlerdeki kan hacmi yaklaşık olarak 450 mililitredir. Bu hacim, dolaşım sistemindeki tüm kan hacminin yaklaşık yüzde 9'una karşılık gelir. Pulmoner kan hacminin yaklaşık 70 mililitresi pulmoner kapillerlerde olup geriye kalan kısmı pulmoner arter ve venlerde eşit olarak dağılır.

Akciğerler Kan Deposu Olarak Görev Yapar. Çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda akciğerlerdeki kan miktarı normalin yarısına kadar azalabileceği gibi iki katına kadar da artabilir. Örneğin, bir kişi -trompet üflerken olduğu gibi- akciğerlerde yüksek bir basınç oluşturacak şekilde havayı çok güçlü üflediğinde, 250 mililitre kadar kan pulmoner dolaşımdan sistemik dolaşıma katılabilir. Ayrıca kanama nedeniyle sistemik dolaşımdan kaybedilen kan, akciğerlerdeki kanın otomatik olarak sistemik dolaşıma kaymasıyla kısmen telafi edilebilir.

Kardiyak Patoloji Kanın Sistemik Dolaşımdan Pulmoner Dolaşıma Kaymasına Neden Olabilir. Mitral kapaktaki darlık veya yetmezlik gibi nedenlerle kan akımına karşı direncin artması veya sol kalp yetmezliği, kanın pulmoner dolaşımda göllenmesine neden olur. Bu patolojilerin bir sonucu olarak pulmoner kan hacmi bazen yüzde 100 kadar artabilir. Bu da pulmoner damar basınçlarında büyük artışlara neden olur. Sistemik dolaşım hacminin, pulmoner dolaşım hacminin yaklaşık dokuz katı kadar olması nedeniyle, kanın bir sistemden diğerine kayması özellikle pulmoner sistemi fazlasıyla etkilerken sistemik dolaşıma yönelik etkisi genellikle hafif olur.

AKCİĞERLERDE KAN AKIMI VE DAĞILIMI

Akciğerlerden geçen kan akımı esas olarak kalp debisine eşittir. Bu nedenle, kalp debisini kontrol eden faktörler -Bölüm 20'de tartışıldığı üzere, başlıca periferik faktörler- aynı zamanda pulmoner kan akımını da kontrol eder.

Pulmoner damarlar pek çok koşulda, artan basınçla genişleyip, azalan basınçla daralan gerilebilir yapıdaki tüpler gibi davranır. Kanın yeterli miktarda havalanmasının sağlanabilmesi için en iyi oksijenlenen alveollerin olduğu akciğer bölümlerine yönlendirilmesi gerekir. Bu durum aşağıda açıklanan mekanizma ile sağlanır.

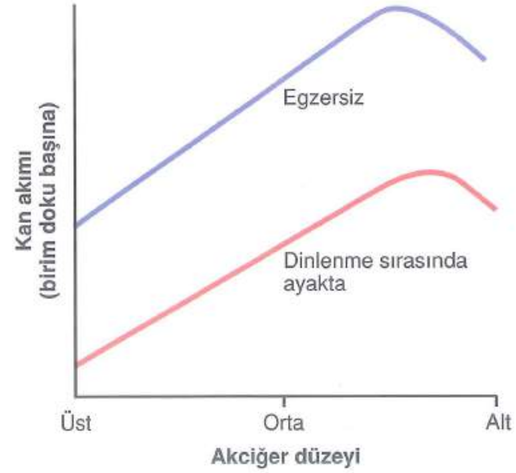
Alveoldeki Oksijen Miktarında Azalma Yerel Alveol Kan Akımını Azaltır ve Pulmoner Kan Akımının Dağılımını Düzenler. Alveol havasındaki oksijen konsantrasyonunun normalin altına, özellikle de normalin yüzde 70'inin altına düşmesi (Po_2'nin 73 mm Hg'dan düşük olması), alveole komşu durumundaki kan damarlarının daralmasına neden olur. Bu sırada damar direncinde meydana gelen artış ise -aşırı düşük oksijen düzeylerinde- beş kattan daha fazladır. Bu durum düşük oksijen seviyelerine yanıt olarak genişleyen *sistemik damarlarda gözlenen etkinin tam tersidir.* Hipoksi sırasında pulmoner vazokonstriksiyona neden olan mekanizma henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte düşük oksijen konsantrasyonu akciğer dokusundan vazokonstriktör maddelerin salımını uyarıyor veya nitrik oksit gibi bir vazodilatörün serbestlenmesini azaltıyor olabilir.

Bazı çalışmalar hipoksinin pulmoner vasküler düz kas hücre zarında oksijene duyarlı potasyum iyon kanallarında inhibisyonla doğrudan vazokonstriksiyon oluşturabileceğini ileri sürmektedir. Düşük parsiyel oksijen basıncı ile birlikte bu kanallar bloke olarak hücre zarının depolarizasyonuna ve kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile kalsiyumun içeri akışına yol açar. Bu durumda hücre içinde artan kalsiyum konsantrasyonu küçük arter ve arteriyollerin kasılmasına neden olur.

Oksijen düşüklüğünün pulmoner damar direnci üzerine olan bu etkisinin kan akımını en verimli olduğu yere yönlendirmek gibi önemli bir işlevi vardır. Şöyle ki, bazı alveoller zayıf ventile olduklarında ve oksijen konsantrasyonları azaldığında çevresindeki damarlar daralır. Bu daralma da kan akımının daha iyi havalanan akciğer alanlarına yönlenmesine neden olur. Böylece pulmoner alanların, alveoldeki oksijen basınçlarıyla orantılı olacak şekilde kanlanmasını sağlayacak otomatik bir kontrol sistemi sağlanmış olur.

AKCİĞERLERDEKİ HİDROSTATİK BASINÇ FARKLARININ BÖLGESEL PULMONER KAN AKIMINA ETKİSİ

Bölüm 15'te, ayakta duran bir kişinin ayağındaki kan basıncının kalp seviyesindeki kan basıncından 90 mm Hg kadar daha yüksek olabileceği belirtilmişti. Bu farka *hidrostatik basınç* yani kan damarlarındaki kanın kendi ağırlığı neden olmaktadır. Aynı etki daha az düzeyde olmakla birlikte akciğerlerde de ortaya çıkar. Ayakta dik duran bir yetişkinde akciğerlerin en alt noktası, en üst noktasının 30 cm altındadır. Bu durum bahsedilen iki nokta arasında 23 mm Hg'lık bir basınç farkına neden olur. Bu farkın



Şekil 39-3. Ayakta duran bir kişide *dinlenme sırasında* ve *egzersizde* farklı akciğer seviyelerindeki kan akımı. Dinlenme sırasında akciğerin tepe seviyesinde kan akımının çok az olduğuna, kan akımının büyük kısmının alt seviyelerden geçtiğine dikkat ediniz.

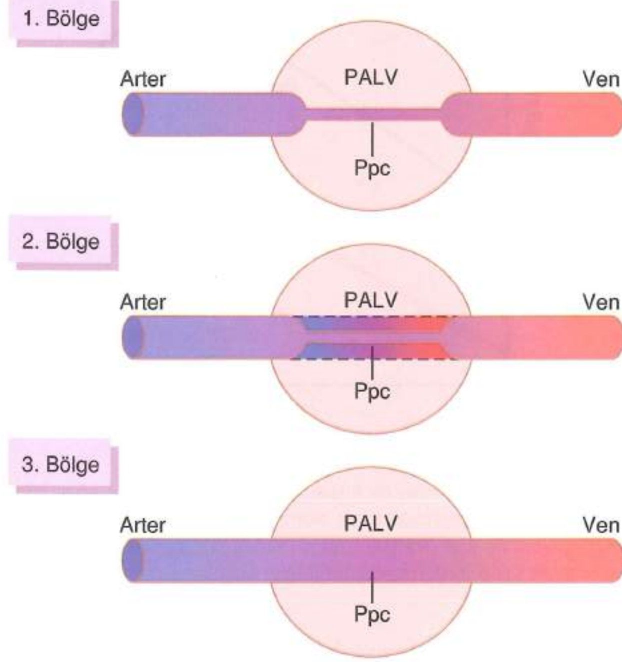
15 mm Hg'sı kalp seviyesinin üzerinde, 8 mm Hg'sı ise kalp seviyesinin altındadır. Yani, ayakta duran bir kişide, akciğerin en üst noktasındaki pulmoner arter basıncı, kalp seviyesindeki pulmoner arter basıncından yaklaşık 15 mm Hg daha düşük, akciğerin en alt kısmındaki pulmoner arter basıncı ise kalp seviyesindeki pulmoner arter basıncından yaklaşık 8 mm Hg daha yüksektir.

Bu basınç farklarının organın farklı bölgelerinin kan akımları üzerine çok belirgin bir etkisi vardır. Bu durum ayakta dik duran bir kişide, akciğerlerin farklı seviyelerinde birim akciğer dokusu başına düşen kan akımını tanımlayan **Şekil 39-3**'te alttaki eğri ile gösterilmiştir. İstirahat durumunda, ayakta duran bir kişide akciğerin tepe kısmında kan akımının az olduğuna, alt kısımlarda ise bunun beş katı kadar fazla olduğuna dikkat edilmelidir. Kan akımındaki bu farkları açıklamaya yardımcı olmak üzere, genellikle akciğerler **Şekil 39-4**'te gösterildiği gibi, üç bölgeye ayrılır. Her bölgenin kan akım düzeni birbirinden oldukça farklıdır.

PULMONER KAN AKIMININ 1. 2. VE 3. BÖLGELERİ

Alveol duvarlarındaki kapillerler, içlerindeki kan basıncı ile genişlerken aynı zamanda alveol hava basıncı ile de dış taraftan sıkıştırılırlar. Bu nedenle, herhangi bir zamanda alveol hava basıncı kapiller kan basıncından daha yüksek olduğunda kapillerler kapanır ve kan akımı durur. Farklı normal ve patolojik akciğer koşullarında, akciğerlerde bulunabilecek olası üç kan akımı bölgesi aşağıdakilerden biri olabilir.

1. Bölge: *Kalp döngüsünün tamamında kan akımı yoktur.* Çünkü akciğerin bu alanında kalp döngüsünün herhangi bir dönemindeki yerel alveol kapiller basıncı alveol havasının basıncından asla daha yüksek olmaz.
2. Bölge: *Aralıklı kan akımı* vardır. Çünkü sistolik basınç alveol havası basıncından daha yüksek, ancak



Şekil 39-4. Akciğerlerin üç kan akımı bölgesinde kan akımının mekaniği *1. bölge, akım yok*-alveol havası basıncı (PALV) arter basıncından daha büyüktür; *2. bölge, aralıklı akım*-sistolik arter basıncı alveol havası basıncından daha yüksek iken diyastolik basınç alveol hava basıncından daha düşüktür ve *3. bölge, sürekli akım*-arter basıncı ve pulmoner kapiller basınç (Ppc) alveol havası basıncından daima daha yüksek kalır.

diyastolik basınç alveol havası basıncından daha düşük olduğu için pulmoner arter basıncının sadece en yüksek değerinde kan akımı görülür.

3. Bölge: *Sürekli kan akımı* vardır. Çünkü tüm kalp döngüsü boyunca alveol kapiller basıncı alveol havası basıncından daha yüksek kalır.

Normalde akciğerler sadece 2. ve 3. bölge kan akımına sahiptir. 2. bölge kan akımı (aralıklı akım) akciğerlerin apeks kısımlarında, 3. bölge kan akımı ise (devamlı akım) akciğerlerin daha altta kalan kısımlarında görülür. Örneğin, ayakta dik duran bir kişide akciğerin apeksinde pulmoner arter basıncı kalp seviyesindeki basınçtan 15 mm Hg daha azdır. Bu nedenle, apeksteki sistolik basınç sadece 10 mm Hg'dır (kalp seviyesindeki 25 mm Hg'lık pulmoner arter basıncından 15 mm Hg'lık hidrostatik basınç farkının çıkarılması). Apeksteki bu 10 mm Hg'lık kan basıncı alveollerdeki sıfır olan hava basıncından daha yüksek olduğu için, kalp sistolü sırasında, kan akciğerin apeks bölgesindeki kapillerlere akar. Bunun aksine, diyastol sırasında kalp seviyesindeki 8 mm Hg'lık diyastol basıncı, kanı pompalamak için ihtiyaç duyulan 15 mm Hg'lık basınç farkını aşamadığından, diyastolde kapiller kan akımını sağlamak için yetersiz kalır ve böylece akciğerin apeks kısımlarındaki kan akımı aralıklı olur. Bu durumda, kan akımı sistol sırasında gerçekleşirken diyastol sırasında durur. Bu nedenle, 2. *bölge kan akımı* olarak adlandırılır. Normal akciğerlerde 2. bölge kan akımı kalbin orta noktasının 10 cm kadar üzerinden başlar ve akciğerlerin tepesine kadar uzanır.

Akciğerlerin kalp seviyesinin yaklaşık 10 cm kadar yukarısından başlayıp tabanına kadar uzanan alt bölgelerinde, pulmoner arter basıncı hem sistol hem de diyastol sırasında sıfır olan alveol havası basıncından daha yüksek kalır. Bu nedenle, akciğerlerin bu kısımlarındaki alveol kapillerlerinde devamlı kan akımı veya 3. bölge kan akımı vardır. Yatar pozisyonda olan bir kişide de akciğerlerin hiçbir bölgesi kalp seviyesini birkaç santimetreden daha fazla aşmaz. Bu durumda, normal bir kişide akciğerlerin apeksleri de dahil olmak üzere tamamında 3. bölge kan akımı görülür.

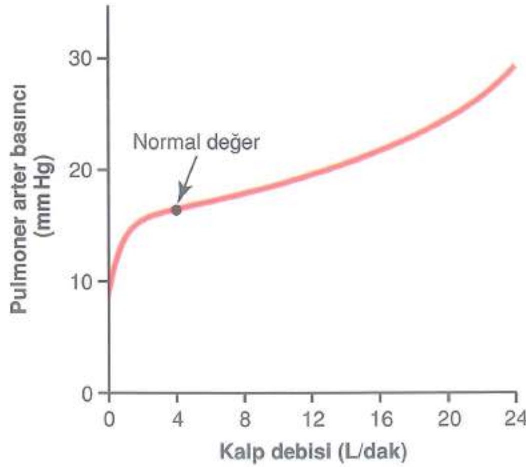
1. Bölge Kan Akımı Sadece Anormal Koşullarda Ortaya Çıkar. Birinci bölge kan akımı, kalp döngüsünün hiçbir döneminde kan akımının gerçekleşmeyeceği anlamına gelmektedir ki bu durum ya sistolik pulmoner arter basıncının çok düşük olduğu ya da alveol basıncının kan akımına izin vermeyecek kadar yüksek olduğu koşullarda ortaya çıkabilir. Örneğin, ayakta duran bir kişi, sistolik pulmoner arter kan basıncı normal iken alveol içi hava basıncı normalden en az 10 mm Hg daha yüksek olacak şekilde pozitif hava basıncına karşı solutulursa, akciğerlerin apeksinde 1. bölge kan akımının görülmesi (kan akımının olmaması) beklenir. Ayakta duran bir kişide 1. bölge kan akımının gerçekleşmesinin beklendiği diğer bir durum da sistolik pulmoner arter basıncının ileri derecede düşük olmasıdır. Böyle bir durum aşırı kan kayıplarında görülür.

Egzersiz Akciğerlerin Bütün Bölümlerinde Kan Akımını Artırır. **Şekil 39-3** tekrar incelenecek olursa, akciğerin tüm bölgelerindeki kan akımının egzersiz sırasında arttığı görülecektir. Bunun başlıca nedeni, egzersiz sırasındaki pulmoner damar basınçlarının akciğer apeksindeki kan akımını 2. bölge kan akımından 3. bölge kan akımına dönüştürmeye yetecek kadar artmasıdır.

AĞIR EGZERSİZ SIRASINDA KALP DEBİSİNDEKİ ARTIŞA PULMONER DOLAŞIMIN UYUMU PULMONER ARTER BASINCINDA BÜYÜK ARTIŞLAR OLMADAN SAĞLANIR

Ağır egzersiz sırasında, akciğerlerin kan akımı dört-yedi kat artar. Akciğerler artan bu kan akımına karşı üç yolla uyum sağlar: (1) Açık kapillerlerin sayısını artırarak (bazen üç kata kadar artış görülür); (2) bütün kapillerleri genişletip her bir kapillerdeki kan akım hızını iki kattan daha fazla artırarak ve (3) pulmoner arter basıncını artırarak. Normalde, ilk iki değişiklik pulmoner damar direncini o kadar düşürür ki pulmoner arter basıncı maksimum egzersizde dahi çok az yükselir. Bu etki **Şekil 39-5**'te gösterilmiştir.

Akciğerlerin egzersiz sırasında fazlasıyla artmış kan akımına karşın pulmoner arter basıncını yükseltmeden uyum gösterebilme yeteneği sağ kalbin enerjisini korur. Bu yete-



Şekil 39-5. Egzersiz sırasında artan kalp debisinin ortalama pulmoner arter basıncına etkisi.

nek aynı zamanda pulmoner kapiller basınçta belirgin bir artış olmasını ve pulmoner ödem gelişmesini engeller.

SOL KALP YETMEZLİĞİNİN BİR SONUCU OLARAK SOL ATRİYUM BASINCI YÜKSELDİĞİNDE PULMONER DOLAŞIMIN İŞLEVİ

Sağlıklı bir kişide sol atriyum basıncı hemen hemen hiçbir zaman +6 mm Hg'nın üzerine çıkmaz. Bu durum çok şiddetli bir egzersiz sırasında bile geçerlidir. Sol atriyum basıncında meydana gelen küçük değişikliklerin pulmoner dolaşımın işlevi üzerine etkisi neredeyse hiç yoktur. Çünkü sol atriyum basıncındaki bu küçük değişiklikler, sadece pulmoner venüllerin genişlemesine ve daha fazla kapiller damarın açılmasına neden olarak, kan akımının pulmoner arterlerde aynı kolaylıkta devam etmesini sağlar.

Sol kalp yetmezliği geliştiğinde, kan sol atriyumda göllenmeye başlar. Bunun sonucunda, sol atriyum basıncı normal değeri olan 1-5 mm Hg'dan, zaman zaman 40-50 mm Hg gibi değerlere yükselebilir. Atriyum basıncında başlangıçta görülen 7 mm Hg'ya kadar olan artışların pulmoner dolaşımın işlevi üzerine çok az etkisi vardır. Sol atriyum basıncı 7 veya 8 mm Hg'dan daha yüksek değerlere ulaştığında, bu düzeyin üzerindeki tüm artışlar pulmoner arter basıncının da neredeyse eşit bir şekilde artmasına neden olarak sağ kalbin yükünü artırır. Sol atriyum basıncında 7 veya 8 mm Hg'nın üzerinde herhangi bir artış kapiller basıncın da neredeyse aynı seviyede artmasına neden olur. Bu bölümde daha sonra tartışılacağı üzere, sol atriyum basıncı 30 mm Hg'dan daha yüksek bir değere yükseldiğinde kapiller basınç da benzer şekilde artar ve büyük bir olasılıkla pulmoner ödem gelişir.

PULMONER KAPİLLER DİNAMİKLER

Alveol havası ile pulmoner kapiller kan arasında gerçekleşen hava değişimi bir sonraki bölümde tartışılmıştır. Bununla birlikte, burada alveol duvarlarının çok sayıda kapiller ile kuşatıldığını ve bu kapillerlerin pek çok yerde neredeyse birbirleri ile temas halinde olduğunu belirtmek gerekir. Bu nedenle, alveollerin duvarlarındaki kapiller kan akımının her bir kapillerde ayrı ayrı gerçekleşmekten ziyade bir "akım tabakası" şeklinde gerçekleştiği söylenebilir.

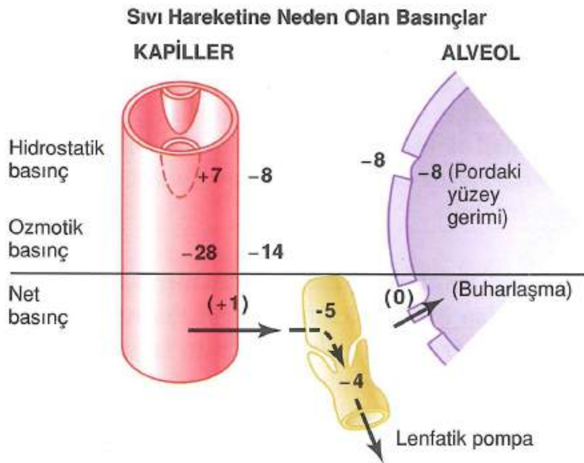
Pulmoner Kapiller Basınç. Pulmoner kapiller basıncın doğrudan ölçümü henüz yapılamamıştır. Ancak pulmoner kapiller basıncın Bölüm 16'da tanımlanmış olan "izogravimetrik" yöntemle ölçümü 7 mm Hg'lık bir sonuç vermiştir. Bu değer olasılıkla doğruya yakın bir değerdir. Çünkü ortalama sol atriyum basıncı yaklaşık 2 mm Hg iken ortalama pulmoner arter basıncı sadece 15 mm Hg'dır. Böylece, ortalama pulmoner kapiller basıncın bu iki değer arasında bir değerde olması gerekir.

Pulmoner Kapillerlerde Kanın Kalma Süresinin Uzunluğu. Tüm pulmoner kapillerlerin toplam kesit alanının histolojik olarak incelendiği çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, kalp debisi normal iken, kanın pulmoner kapilerlerden geçiş zamanının yaklaşık 0,8 saniye olduğu hesaplanmıştır. Kalp debisi arttığı zaman bu süre 0,3 saniyeye kadar kısalabilir. Eğer normal koşullarda kapalı olan ve kan akımı artışına karşı uyum göstermek için açılan kapiller olmasaydı, süredeki bu kısalma daha da fazla olabilirdi. Sonuçta, alveol kapillerlerden geçen kan saniyenin sadece bölümleri içinde fazla karbondioksitini kaybederken tekrar oksijenlenmiş olur.

AKCİĞERLERDE KAPİLLER SIVI DEĞİŞİMİ VE PULMONER İNTERSTİSYEL SIVI DİNAMİĞİ

Akciğerlerin kapiller zarlarında sıvı değişiminin dinamiği *nitelik olarak* perifer dokularla aynı olmakla birlikte *nicelik olarak* aşağıda belirtilen önemli farklılıklara sahiptir:

1. Pulmoner kapiller basınç yaklaşık 7 mm Hg'dır. Bu basınç perifer dokulardaki yaklaşık 17 mm Hg'lık işlevsel kapiller basınçla kıyaslandığında oldukça düşüktür.
2. Akciğerlerde interstisyel sıvı basıncı, periferdeki deri altı dokusuna göre hafifçe daha negatiftir (Bu iki yolla ölçülmüştür: Bir yöntemde pulmoner interstisyuma yerleştirilen bir mikropipet -5 mm Hg değerini vermiştir. Diğer yöntemde ise, sıvının alveollerden emilim basıncının ölçümü yaklaşık -8 mm Hg'lık bir değer vermiştir).
3. Pulmoner interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncı yaklaşık 14 mm Hg'dır. Buna karşın periferik dokular bu değerin yarısından daha az bir kolloid ozmotik basınç değerine sahiptir.
4. Alveol duvarları aşırı ince ve alveol yüzeyleri örten epitel o kadar zayıftır ki alveol hava basıncından daha yüksek (>0 mm Hg) herhangi bir pozitif



Şekil 39-6. Akciğerin kapillerinde (solda) ve alveol zarında (sağda) mm Hg cinsinden hidrostatik ve ozmotik güçleri. Pulmoner interstisyel boşluklarından sıvının pompalanmasını sağlayan lenfatik damarın ucu da (ortada) gösterilmiştir.

interstisyel basınç ile yırtılabilir. Bu da sıvının interstisyel boşluklardan alveollere dolmasına neden olur. Şimdi bu niceliksel farklılıkların pulmoner sıvı dinamiğini nasıl etkilediğini görelim.

Akciğerlerde İnterstisyel Sıvı Basıncı ile Diğer Basınçlar Arasındaki İlişkiler. **Şekil 39-6**'da bir pulmoner kapiller, bir alveol ve kan kapilleriyle alveol arasındaki interstisyel boşluğu drene eden bir lenfatik kapiller gösterilmiştir. Kan kapiller zarında kuvvetlerin dengesi aşağıda verilmiştir.

	mm Hg
Sıvıyı kapillerden dışarıya ve pulmoner interstisyuma doğru hareket ettiren kuvvetler:	
Kapiller basınç	7
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	14
Negatif interstisyel sıvı basıncı	8
TOPLAM DIŞA DOĞRU KUVVET	29
Kapillerlerin içine sıvı emilimine neden olan kuvvetler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
TOPLAM İÇE DOĞRU KUVVET	28

Böylece sıvıyı dışarıya yönlendiren kuvvetler, içeriye yönlendiren kuvvetlerden hafifçe daha fazladır. Bu durum pulmoner kapiller zarda ortalama filtrasyon basıncı sağlar. Filtrasyon basıncı aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

	mm Hg
Toplam dışa doğru kuvvet	+29
Toplam içe doğru kuvvet	-28
ORTALAMA FİLTRASYON BASINCI	+1

Bu filtrasyon basıncı pulmoner kapillerlerden interstisyel boşluklara doğru sürekli, zayıf bir sıvı akışına neden olur. Alveollerden buharlaşan küçük bir miktar dışında bu sıvı pulmoner lenfatik sistem tarafından dolaşıma geri pompalanır.

Negatif Pulmoner İnterstisyel Basınç ve Alveolleri "Kuru" Tutma Mekanizması. Normal koşullarda alveolleri sıvı ile dolmaktan koruyan nedir? Eğer pulmoner kapillerlerin ve pulmoner lenfatik sistemin interstisyel boşluklarda normalde hafifçe *negatif bir basınç* sağladığı hatırlanırsa, alveolde görülen fazladan sıvının, alveol epitel hücrelerinin aralarında bulunan küçük boşluklardan akciğer interstisyumuna mekanik olarak kolayca emileceği açıktır. Daha sonra fazla sıvı pulmoner lenfatiklerle uzaklaştırılacaktır. Böylece, normal koşullarda alveolleri kaplayan yüzeyi nemli tutmak için epitelden sızan küçük bir miktar sıvı dışında alveoller "kuru" bir durumda tutulur.

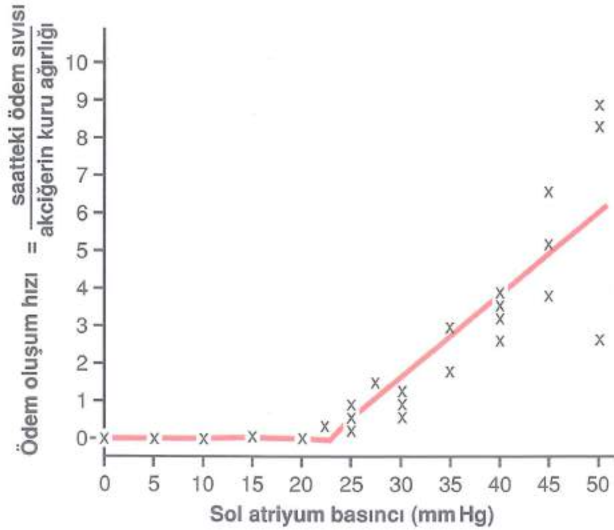
Pulmoner Ödem

Pulmoner ödem, vücudun herhangi bir yerinde oluşan ödemle aynı şekilde meydana gelir. Pulmoner kapillerlerden dışarıya sıvı filtrasyonunu artırarak veya pulmoner lenfatiklerin işlevini engelleyerek pulmoner interstisyel sıvı basıncının negatif değerlerden pozitif değerlere yükselmesine neden olan herhangi bir faktör, pulmoner interstisyel boşlukların ve alveollerin hızla büyük miktarda serbest sıvı ile dolmasına neden olur.

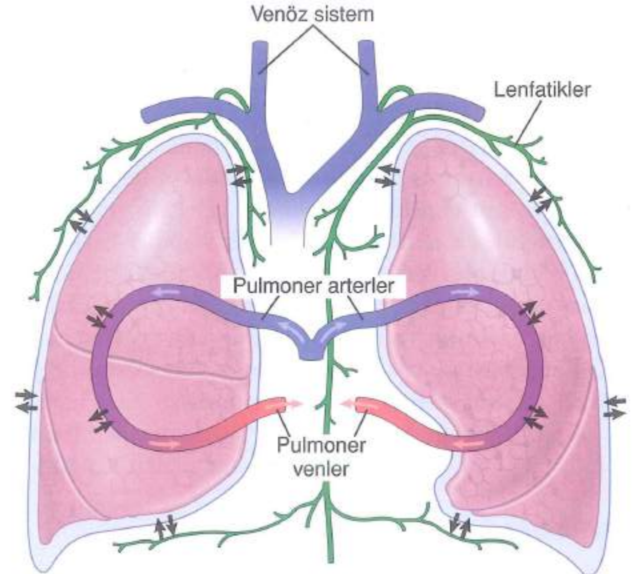
Pulmoner ödemin en sık görülen nedenleri şunlardır:

1. Sol kalp yetmezliği veya mitral kapak hastalığı. Bunlar pulmoner venöz basınç ve pulmoner kapiller basınçta büyük artışlara yol açarak alveollerin ve interstisyel boşlukların sıvı ile dolmasına neden olurlar.
2. Pulmoner kapiller zarların hasarı. Pnömoni gibi enfeksiyonlar veya klorin gazı veya sülfür dioksit gazı gibi zehirli gazların solunmasına bağlı nedenlerle ortaya çıkar. Bu nedenlerin her biri hem plazma proteinlerinin hem de sıvının kapillerlerden sızmasına, böylece hızla akciğer interstisyel boşluklarına ve alveollere dolmasına neden olur.

"Pulmoner Ödem Güvenlik Faktörü." Hayvanlarda yapılan deneyler, belirgin pulmoner ödem oluşmadan önce pulmoner kapiller basıncın en azından kapillerlerdeki plazmanın kolloid ozmotik basıncına eşit bir düzeye yükselmesi gerektiğini göstermiştir. Bir örnek vermek gerekirse, **Şekil 39-7**, köpeklerde farklı sol atriyum basıncı düzeylerinin pulmoner ödem oluşum hızını nasıl artırdığını göstermektedir. Sol atriyum basıncının her yükselişinde, pulmoner kapiller basıncın sol atriyum basıncından 1-2 mm Hg daha yüksek değerlere ulaşacağı hatırlanmalıdır. Bu deneylerde, sol atriyum basıncının 23 mm Hg üzerindeki değerlere çıkmasıyla (bu da pulmoner kapiller basıncın 25 mm Hg'nın üzerine çıkmasına neden olur) birlikte sıvı akciğerlerde birikmeye başlar. Bu sıvı birikimi, kapiller basıncın daha da yükselmesiyle orantılı olarak hızla artar. Bu deneyler sırasında plazma kolloid ozmotik basıncı 25 mm Hg'lık kritik basınç seviyesine eşittir. Bu nedenle, normal plazma kolloid ozmotik basıncı 28 mm Hg olan bir insanda pulmoner ödeme neden olabilmek için pulmoner kapiller basıncın normal düzeyi olan 7 mm Hg'dan 28 mm Hg'nın üzerinde bir değere çıkması gerektiği



Şekil 39-7. Sol atriyum basıncı (aynı zamanda pulmoner kapiller basınç) arttığında akciğer dokusuna olan sıvı kaybının hızı. *(Guyton AC, Lindsey AVV: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ. Res. 7:649,1959'dan).*



Şekil 39-8. Plevra boşluğunda sıvı değişiminin dinamikleri.

aşikardır. Bu da *pulmoner ödeme karşı* 21 mm Hg'lık *bir akut güvenlik faktörü* sağlar.

Kronik Koşullarda Güvenlik Faktörü. Pulmoner kapiller basınç kronik olarak (en az 2 hafta süreyle) yüksek seyrettiğinde, akciğerler pulmoner ödeme karşı daha dirençli bir hal alırlar. Çünkü bu durumda lenf damarları büyük oranda genişleyerek interstisyel boşluklardan sıvı uzaklaştırma kapasitelerini olasılıkla 10 kata kadar artırırlar. Bu nedenle, kronik mitral stenozu olan hastalarda, ölümcül pulmoner ödem gelişimine neden olmayan 40-45 mm Hg'lık pulmoner kapiller basınçlar ölçülmüştür.

Akut Pulmoner Ödemli Şahıslarda Ölümün Hızı. Pulmoner kapiller basınç, güvenlik faktörü düzeyinin hafifçe üzerinde bir değere çıksa bile saatler içerisinde ölümcül pulmoner ödem ortaya çıkabilir. Pulmoner kapiller basıncın, güvenlik faktörü düzeyinin 25-30 mm Hg üzerinde bir değere yükselmesi durumunda, ölümcül pulmoner ödem 20-30 dakika içinde gelişebilir. Bu nedenle, pulmoner kapiller basıncın bazen 50 mm Hg'ya kadar yükseldiği akut sol kalp yetmezliğinde, akut pulmoner ödeme bağlı ölüm genellikle 30 dakikadan daha kısa bir süre içinde gerçekleşir.

PLEVRA BOŞLUĞUNDA SIVI

Akciğerler normal soluma sırasında genişleyip daralırken aynı zamanda plevra boşluğu içinde ileri ve geriye doğru kayarlar. Akciğerlerin plevra boşluğunda kaymasını kolaylaştırmak üzere paryetal ve viseral plevra arasında mukoid yapıda ince bir sıvı tabakası bulunur.

Şekil 39-8, plevra boşluğundaki sıvı değişiminin dinamiğini göstermektedir. Plevra zarı gözenekli, mezenkimal ve seröz bir yapıya sahiptir. Küçük miktarlarda interstisyel sıvı bu zardan sürekli olarak plevra boşluğuna sızar. Bu sıvılar beraberinde plevra sıvısına mukoid karakterini veren doku proteinlerini de taşır. Bu mukoid karakteri sayesinde plevra sıvısı, solunum hareketleri sırasında akciğerlerin plevra boşluğunda kolayca kaymasına olanak sağlar.

Her bir plevra boşluğunda bulunan sıvının toplam miktarı normalde az olup sadece birkaç mililitredir. Plevra boşluğunda bulunan sıvı miktarı gereken miktarının üzerine çıktığında, fazla sıvı plevra boşluğundan doğrudan (1) mediastene, (2) diyaframın üst yüzeyine ve (3) paryetal plevranın yan yüzeylerine açılan lenfatik damarlarla uzaklaştırılır. Bu nedenle, *plevra boşluğu* -paryetal ve viseral plevra arasındaki- *potansiyel boşluk* olarak adlandırılır. Çünkü normal koşullarda belirgin bir fiziksel boşluk oluşturmayacak kadar dardır.

Plevra Sıvısındaki "Negatif Basınç". Akciğerleri genişlemiş bir halde tutabilmek için akciğerlerin dış yüzeyinde negatif bir kuvvetin varlığına ihtiyaç vardır. Bu negatif kuvvet normal plevra boşluğundaki negatif basınçla sağlanır. Bu negatif basıncın temel nedeni sıvının boşluktan lenfatiklerle pompalanmasıdır (bu aynı zamanda vücudun pek çok doku boşluğunda bulunan negatif basıncın da temelidir). Normalde akciğerlerin kollapsa eğilimleri -4 mm Hg'lık bir basınç oluşturduğundan, akciğerleri genişlemiş bir halde tutabilmek için plevra sıvı basıncı daima en az -4 mm Hg'lık bir negatifliğe sahip olmalıdır. Gerçek ölçümler bu basıncın genellikle akciğerlerin kollaps basıncından birkaç milimetre cıva daha negatif olan -7 mm Hg civarında olduğunu göstermiştir. Böylece, bir kayganlaştırıcı olarak görev yapan çok ince bir tabaka halindeki mukoid sıvı hariç, plevra sıvısının negatifliği normal akciğerleri göğüs kafesinin paryetal plevrasına doğru çekilmiş olarak tutar.

Plevra Efüzyonu-Plevra Boşluğunda Büyük Miktarlarda Serbest Sıvı Birikmesi. Plevra efüzyonu dokularda görülen ödem sıvısına karşılık gelir ve "plevra boşluğunun ödemi" olarak adlandırılabilir. Efüzyonun nedenleri ile diğer dokularda görülen ödemin nedenleri aynıdır (Bölüm 25'te tartışılmıştır). Bunlar: (1) plevra boşluğundan lenf drenajının engellenmiş olması; (2) kalp yetmezliğinin, aşırı yüksek perifer ve pulmoner kapiller basınçlara neden olarak plevra boşluğuna aşırı miktarda sıvının sızmasına neden olması; (3) plazma kolloid ozmotik basıncının çok azalması ve böylece boşluğa aşırı sıvı sızması; ve (4) enfeksiyon veya plevra boşluğu yüzeylerinin diğer nedenli inflamasyonunun, kapiller zarların hasarına yol açarak geçirgenliği artırması hem plazma proteinlerinin hem de sıvının hızla boşluğa dolmasına neden olmasıdır.

Kaynaklar

Bärtsch P, Swenson ER: Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. N Engl J Med. 368:2294, 2013.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF: The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. Chest 135:794, 2009.

Effros RM, Parker JC: Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis. Microvasc Res 78:71, 2009.

Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.

Herold S, Gabrielli NM, Vadász I: Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305:L665, 2013.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU: Imaging lung perfusion. J Appl Physiol 113:328, 2012.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Hughes M, West JB: Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. J Appl Physiol 104: 1531, 2008.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84: 385, 2004.

Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. Circulation 118:1486, 2008.

Naeije R, Chesler N: Pulmonary circulation at exercise. Compr Physiol 2:711, 2012.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiol Rev 92:367, 2012.

Townsley MI: Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. Compr Physiol 2:675, 2012.

West JB: Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171, 2013.



Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarında Oksijen ve Karbondioksit Difüzyonu

Alveollerin taze hava ile havalandırılmasından sonra, solunum sürecinin bir sonraki adımı, oksijenin alveollerden pulmoner kana ve karbondioksitin zıt yönde pulmoner kandan alveollere *difüzyonudur*. Difüzyon süreci, moleküllerin solunum zarı ve komşu sıvılarda basitçe bütün yönlerde rastlantısal hareketidir. Bununla birlikte, solunum fizyolojisinde sadece difüzyon oluşumunun temel mekanizması ile değil, aynı zamanda gaz değişimi ve difüzyon fiziğinin derinlemesine anlaşılmasını gerektiren, çok daha karmaşık bir problem olan difüzyonun *hızı* ile de ilgileneceğiz.

Gaz Difüzyonu ve Gaz Parsiyel Basınçlarının Fiziği

Gaz Difüzyonunun Moleküler Temeli

Solunum fizyolojisi ile ilgili tüm gazlar, difüzyonla birbirleri arasında serbestçe hareket eden basit moleküllerdir. Bu durum ayrıca, vücut sıvı ve dokularında çözünmüş gazlar için de geçerlidir.

Difüzyonun oluşması için bir enerji kaynağı olmalıdır. Bu enerji moleküllerin kendi kinetik hareketlerinden sağlanır. Mutlak sıfır sıcaklığındakiler hariç, maddelerin bütün molekülleri sürekli olarak hareket halindedir. Bu, fiziksel olarak birbirine bağlı olmayan ve serbestçe hareket eden moleküller için, moleküllerden birinin diğer moleküllerden biri ile çarpışıncaya kadar yüksek hızda doğrusal hareket ettikleri anlamına gelmektedir. Daha sonra, moleküller çarpışma ile yeni yönlerinde uzağa doğru sıçrarlar ve diğer başka moleküllerle çarpışıncaya kadar hareketlerine devam ederler. Böylece, moleküller birbirleri arasında hızla ve rastgele hareket ederler.

Bir Gazın Tek Yöndeki Net Difüzyonu—Konsantrasyon Gradyanının Etkisi. **Şekil 40-1**'de gösterildiği gibi, bir gaz odasında veya bir eriyikte belirli bir gaz, odanın veya eriyiğin bir ucunda yüksek konsantrasyonda, diğer ucunda düşük konsantrasyonda bulunuyorsa, gazın net difüzyonu yüksek konsantrasyon alanından düşük konsantrasyon alanına doğru olacaktır. Bunun nedeni açıktır: Odanın A ucundan B ucuna doğru difüze olacak olan moleküllerin miktarı, zıt yönde difüze olacak moleküllerin miktarından çok daha fazladır. Bu nedenle, şekilde okların uzunluğu ile gösterildiği gibi, her iki yöndeki difüzyon hızı orantısal olarak farklıdır.

Bir Gaz Karışımında Gaz Basınçları—Gazların bireysel "Parsiyel Basınçları"

Basınç, bir yüzeye karşı hareket eden moleküllerin o yüzeye birçok defa çarpmasıyla oluşur. Dolayısıyla, solunum yolları ve alveollerin yüzeylerine etkiyen bir gazın basıncı, herhangi bir anda o gazın, yüzeye çarpan tüm moleküllerinin toplam çarpma kuvvetiyle orantılıdır. Bu, *basıncın gaz moleküllerinin konsantrasyonu ile doğru orantılı* olduğu anlamına gelir.

Solunum fizyolojisinde, başlıca *oksijen*, *azot* ve *karbondioksit*ten oluşan gaz karışımları ile ilgilenilir. Bu gazların her birinin difüzyon hızı, gazın tek başına oluşturduğu basınç ile doğru orantılıdır. Buna, o gazın *parsiyel basıncı* denir. Parsiyel basınç kavramı aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Bileşimi yaklaşık olarak, %79 azot ve %21 oksijen olan havayı inceleyelim. Deniz seviyesinde bu karışımın toplam basıncı yaklaşık 760 mm Hg'dır. Basıncın moleküler temelinin önceki tanımından da anlaşılacağı gibi, her gaz kendi konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak toplam basınca katkıda bulunur. Dolaysıyla, 760 mm Hg'lık basıncın %79'unu azot (600 mm Hg) ve %21'ini oksijen (160 mm Hg) oluşturur. Böylece, karışımdaki azotun "parsiyel basıncı" 600 mm Hg, oksijenin "parsiyel basıncı" ise 160 mm Hg'ya eşit demektir; toplam basınç 760 mm Hg'dır ve bu değer, karışımdaki her bir gazın parsiyel basınçlarının toplamına eşittir. Bir karışımdaki her bir gazın parsiyel basınçları Po_2, Pco_2, P_{N_2}, P_{He} ve benzeri semboller ile gösterilir.

Su ve Dokularda Çözünmüş Gazların Basınçları

Çözünmüş moleküller rastlantısal harekete ve kinetik enerjiye sahip oldukları için, suda veya vücut dokularında çözünmüş olan gazlar da basınç uygularlar. Ayrıca, sıvıda çözünmüş bir gaz hücre zarı gibi bir yüzeyle karşılaştığında, gaz fazındaki bir gazın uyguladığına benzer şekilde, kendi parsiyel basıncını uygular. Çözünmüş gazların her birinin parsiyel basınçları, gaz fazındaki gazların parsiyel basınçları ile aynı şekilde tanımlanır (yani, Po_2, Pco_2, P_{N_2}, P_{He} ve benzeri).

Sıvıda Çözünmüş Bir Gazın Parsiyel Basıncını Belirleyen Faktörler. Bir çözeltideki gazın parsiyel basıncı, sadece konsantrasyonu ile değil, aynı zamanda o gazın *çözünürlük katsayısı* ile belirlenir. Yani, moleküllerin bazı tipleri, özellikle karbondioksit, fiziksel veya kimyasal olarak su molekülleri tarafından çekilirken, diğer molekül tipleri itilirler.

Moleküllerin çekimi sayesinde basıncın çok fazla artmasına gerek kalmadan, çözeltide daha çok molekül çözünebilir. Aksine, moleküllerin itildiği durumlarda, moleküllerin çok daha az çözünmesiyle yüksek parsiyel basınç gelişecektir. Bu ilişki *Henry yasası* adıyla bilinen aşağıdaki formülle belirtilir:

$$\text{Parsiyel basınç} = \frac{\text{Çözünmüş gazın konsantrasyonu}}{\text{Çözünebilirlik katsayısı}}$$

Parsiyel basınç atmosfer olarak (1 atmosfer basınç = 760 mm Hg) ve her bir birim suda çözünmüş olan gazın hacmi olarak ifade edildiğinde, vücut sıcaklığında önemli solunum gazlarının erime katsayıları aşağıdaki gibidir:

Oksijen	0,024
Karbondioksit	0,57
Karbonmonoksit	0,018
Azot	0,012
Helyum	0,008

Bu tablodan anlaşılacağı gibi, CO_2'nin çözünebilirliği O_2'den 20 kat fazladır. Bu nedenle, CO_2'nin parsiyel basıncı (belirli bir konsantrasyon için) O_2'nin oluşturduğu basıncın yirmide birinden azdır.

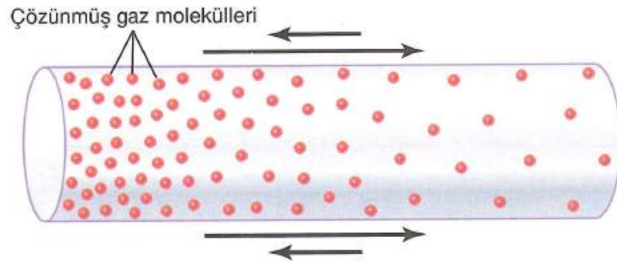
Alveollerdeki Gaz Fazı ve Pulmoner Kandaki Erimiş Faz Arasında Gazların Difüzyonu. Alveoler solunum gaz karışımında, her bir gazın parsiyel basıncı, gaz moleküllerini alveoler kapillerlerdeki kanda çözünmeye zorlama eğilimindedir. Aksine kanda daima çözünmüş halde bulunan aynı gazın molekülleri, kan sıvısında rastlantısal şekillerde sıçrar ve bu sıçrayan moleküllerin bazıları tekrar alveollere geri döner. Geri dönüş hızları, kandaki parsiyel basınçları ile doğru orantılıdır.

Fakat gazın *net difüzyonu* hangi yöne doğru olacaktır? Bu sorunun cevabı şudur ki, net difüzyon iki taraftaki parsiyel basınçlar arasındaki fark tarafından belirlenir. Normal koşullarda oksijen için geçerli olduğu gibi, alveoler gaz fazında parsiyel basınç daha fazla ise, alveolden kana difüze olacak moleküllerin oranı, kandan alveole difüze olacak olan moleküllerden daha fazla olacaktır. Diğer yandan, normal koşullarda karbondioksit için geçerli olduğu gibi, kanda çözünmüş haldeki gazın parsiyel basıncı daha fazla ise, net difüzyon alveollerdeki gaz fazına doğru olacaktır.

Su Buharı Basıncı

Nemlendirilmemiş hava solunum yollarına girdiğinde, bu yolların yüzeyinden su derhal buharlaşır ve havayı nemlendirir. Bunun nedeni, çeşitli çözünmüş gaz molekülleri gibi, su moleküllerinin de sürekli olarak su yüzeyinden gaz fazına geçmesidir. Su moleküllerini yüzeyden ayırmaya çalışan parsiyel basınca, suyun *buhar basıncı* denir. 37°C'lik normal vücut sıcaklığında, bu buhar basıncı 47 mm Hg'dır. Dolayısıyla, gaz karışımı tamamen nemlenlendirilmiş ise (yani, su ile "denge" halinde), gaz karışımındaki su buharının parsiyel basıncı 47 mm Hg'ye eşit demektir. Diğer parsiyel basınçlar gibi, bu parsiyel basınç da P_{H_2O} ile gösterilir.

Su buharı basıncı tamamen suyun sıcaklığına bağlıdır. Sıcaklık arttıkça moleküllerin kinetik aktivitesi de artar ve bu nedenle, su yüzeyinden su moleküllerinin gaz fazına geçme olasılığı da artar. Örneğin, suyun buhar basıncı 0°C'de 5 mm Hg ve 100°C'de 760 mm Hg'dır. Vücut sıcaklığında 47 mm Hg olan buhar basıncı, hatırlanması gereken en önemli değerdir. Bu değer sonraki tartışmalarımızın birçoğunda görülecektir.



Şekil 40-1. Odanın bir ucundan (A) diğer ucuna (B) oksijenin difüzyonu. Okların uzunlukları arasındaki fark *net difüzyonu* gösterir.

BASINÇ FARKI SIVILARDA GAZLARIN NET DİFÜZYONUNA NEDEN OLUR

Daha önce açıklandığı gibi, gazın parsiyel basıncı bir alanda diğer alandakinden daha yüksek olduğunda, yüksek basınç alanından düşük basınç alanına doğru net difüzyon olacaktır. Örneğin, **Şekil 40-1**'de görüldüğü gibi, yüksek basınç alanındaki moleküllerin sayıları fazla olduğundan, bunların rastlantısal olarak düşük basınç alanına hareket etme olasılıkları, diğer yönde hareket edecek moleküllerinkinden daha fazladır. Fakat bazı moleküller, düşük basınç alanından yüksek basınç alanına doğru rastlantısal olarak sıçrarlar. Bu nedenle, yüksek basınç alanından düşük basınç alanına doğru gazların *net difüzyonu*, iki bölge arasındaki gaz parsiyel basınç farkı ile doğru orantılı olarak, yüksek basınç alanından sıçrayan moleküllerin sayısı ile zıt yönde sıçrayan moleküllerin sayısı arasındaki farka eşittir ve basitçe *difüzyona neden olan basınç farkı* olarak tanımlanır.

Sıvılarda Net Difüzyon Hızının Ölçümü. Basınç farkına ilave olarak, diğer bazı faktörler de sıvıdaki gaz difüzyonunun hızını etkiler. Bunlar, (1) gazın sıvıda çözünürlüğü, (2) sıvının enine kesit alanı, (3) gazın difüze olacağı mesafe, (4) gazın molekül ağırlığı ve (5) sıvının sıcaklığıdır. Sıcaklık, vücutta belirli ölçüler içinde sabit kaldığından genellikle dikkate alınmaz.

Herhangi bir parsiyel basınç farkında gazın çözünürlüğü ne kadar yüksekse, o kadar çok sayıda molekül difüzyona uğrar. Difüzyon yolunun enine kesit alanı ne kadar büyükse, difüze olan toplam molekül sayısı o kadar fazla olur. Aksine, moleküllerin difüze olacağı yol ne kadar uzunsa, difüzyonun tamamlanması o kadar uzun zaman alacaktır. Sonuç olarak, moleküllerin, molekül ağırlığının karekökü ile ters orantılı olan kinetik hareketlerinin hızı ne kadar büyükse, gazın difüzyon hızı da o kadar büyük olur. Bu faktörlerin tümü aşağıdaki gibi tek bir formülle ifade edilebilir:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}}$$

D difüzyon hızını, *ΔP* difüzyon yolunun iki ucu arasındaki basınç farkını, A bu yolun enine kesit alanını, *S* gazın çözünürlüğünü, *d* difüzyon mesafesini ve *MW* gazın molekül ağırlığını ifade etmektedir.

Formülden de açıkça anlaşılacağı gibi, gazın özelliklerini formüldeki iki faktörü belirler: Çözünürlük ve moleküler ağırlık. Bu iki faktör birlikte, $S/\sqrt{MW}$ ile orantılı olan *gazın difüzyon katsayısını* belirler; yani, aynı parsiyel basınç düzeylerindeki farklı gazların göreceli difüzyon hızları, difüzyon katsayısı ile orantılıdır. Oksijenin difüzyon katsayısı 1 kabul edilirse, vücut sıvıları içinde bulunan ve solunum açısından önemli olan farklı gazların görece difüzyon katsayıları aşağıdaki gibidir:

Oksijen	1,0
Karbondioksit	20,3
Karbonmonoksit	0,81
Azot	0,53
Helyum	0,95

Gazların Dokularda Difüzyonu

Solunum bakımından önemli olan gazların tümü, yağlarda ve dolayısıyla hücre zarlarında yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle, gazların dokulardaki hareketini geniş ölçüde sınırlayan etken hücre zarından geçiş hızları değil, doku sıvılarındaki difüzyon hızlarıdır. Bu nedenle, solunum zarı dahil, gazların dokulardaki difüzyonu, yukarıdaki listede gösterildiği gibi hemen hemen gazların sudaki difüzyonuna eşittir.

ALVEOL VE ATMOSFER HAVASININ BİLEŞİMLERİ FARKLIDIR

Alveol havası atmosfer havası ile aynı gaz konsantrasyonlarına sahip değildir (**Tablo 40-1**). Bu farklılıkların çeşitli nedenleri vardır. İlk olarak, alveol havası her solukta atmosfer havasıyla sadece kısmen değişir. İkinci olarak, O_2 sürekli olarak alveol havasından pulmoner kana absorbe edilir. Üçüncü olarak, CO_2 sürekli olarak pulmoner kandan alveollere difüze olur. Dördüncü olarak, solunum yollarına giren kuru atmosfer havası alveollere ulaşmadan önce nemlendirilir.

SOLUNUM YOLLARINDA HAVANIN NEMLENDİRİLMESİ

Tablo 40-1'de gösterildiği gibi, atmosfer havası hemen hemen tamamen O_2 ve azottan oluşmaktadır; normalde, hemen hemen hiç karbondioksit bulunmaz ve çok az miktarda su buharı içerir. Fakat atmosfer havası solunum yollarına girer girmez, solunum yüzeylerini kaplayan sıvılarla karşılaşır. Alveollere girmeden önce hemen hemen tamamen nemlendirilir.

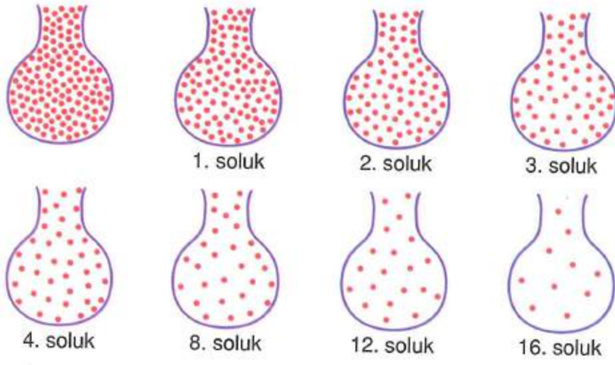
37°C'lik normal vücut sıcaklığında su buharının parsiyel basıncı 47 mm Hg'dır. Dolayısıyla alveoler havadaki su buharının parsiyel basıncı da 47 mm Hg'dır. Alveollerdeki toplam basınç atmosfer basıncından (deniz seviyesinde 760 mm Hg) daha yüksek olamayacağı için, su buharı inspirasyon havasındaki tüm diğer gazları kolayca *seyreltir*. Ayrıca **Tablo 40-1**'de gösterildiği gibi, havanın su buharı ile doyurulması, deniz seviyesinde atmosfer havasında ortalama 159 mm Hg olan oksijenin parsiyel basıncını 149 mm Hg' ya ve azotun parsiyel basıncını da 597 mm Hg'dan 563 mm Hg'ya seyreltir.

ALVEOL HAVASI ATMOSFER HAVASI İLE YAVAŞÇA YENİLENİR

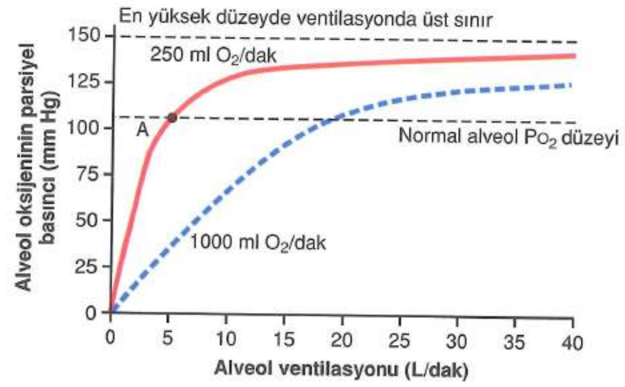
Bölüm 38'de, ortalama bir erkekte akciğerlerin *fonksiyonel rezidüel kapasitesini* (normal ekspirasyon sonunda akciğerlerde kalan hava hacmi) yaklaşık 2300 mililitre olarak belirtilmiştik. Oysa her bir normal inspirasyonla alınan yeni havanın sadece 350 mililitresi alveollere ulaşır ve aynı miktar eski alveol havası dışarı verilir. Bu nedenle, her bir solunumla yeni atmosfer havası ile yenilenen alveol havası hacmi, toplamın sadece yedide biri kadardır.

Tablo 40-1 Akciğerlere Giren ve Çıkan Solunum Gazlarının Parsiyel Basınçları (Deniz Seviyesinde, mm Hg Olarak)

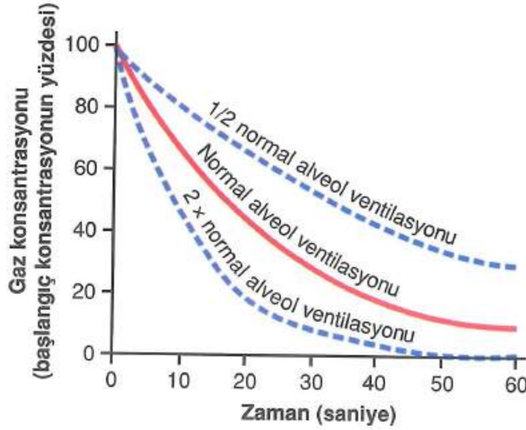
	Atmosfer Havası	Nemli Hava	Alveol Havası	Ekspirasyon Havası
N_2	597 (%78,62)	563,4 (%74,09)	569 (%74,9)	566 (%74,5)
O_2	159 (%20,84)	149,3 (%19,67)	104 (%13,6)	120 (%15,7)
CO_2	0,3 (%0,04)	0,3 (%0,04)	40 (%5,3)	27 (%3,6)
H_2O	3,7 (%0,50)	47 (%6,20)	47 (%6,2)	47 (%6,2)
Toplam	760 (%100)	760 (%100)	760 (%100)	760 (%100)



Şekil 40-2. Ardışık solunumla bir gazın bir alveolden ekspirasyonu.



Şekil 40-4. Alveollerden, oksijenin iki farklı emilim hızında (250 ml/dak ve 1000 ml/dak), alveol ventilasyonunun alveol oksijen parsiyel basıncına (Po_2) etkisi. *A* noktası normal işleyiş noktasıdır.



Şekil 40-3. Fazla gazın alveollerden uzaklaştırılma hızı.

Dolaysıyla alveol havasının çoğunun yenilenmesi için solunum sayısının artırılması gerekmektedir. **Şekil 40-2**'de, alveoler havanın yavaş hızda yenilendiği görülmektedir. Şekildeki birinci alveolde çok miktarda gaz bulunmaktadır. Fakat 16 solunumun sonunda bile fazla gaz hala tam olarak alveollerden uzaklaştırılamamıştır.

Şekil 40-3'de, alveollerdeki fazla gazın normal olarak uzaklaştırılma hızı grafik olarak gösterilmiş ve şekilden de anlaşılacağı gibi, normal alveolar ventilasyon ile yaklaşık olarak gazın yarısının 17 saniyede uzaklaştırıldığı görülmektedir. Kişinin alveoler ventilasyon hızı sadece normalin yarısı olduğunda, gazın yarısı 34 saniyede ve ventilasyon hızı normalin iki katı olduğunda, gazın yarısı yaklaşık 8 saniyede uzaklaştırılır.

Alveol Havasının Yavaş Yenilenmesinin Önemi.

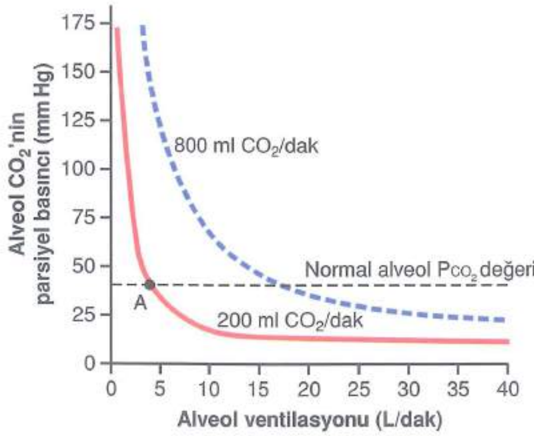
Alveol havasının yenilenme hızının yavaş olması, kandaki gaz konsantrasyonlarının ani değişmelerinin önlenmesi açısından önemlidir. Yenilenmenin yavaş olması, aksi durumda istikrarsız hale gelecek olan solunum kontrol mekanizmalarının çok daha istikrarlı olmasını sağlar ve solunum geçici olarak kesildiğinde doku oksijenasyonundaki, doku CO_2 konsantrasyonundaki ve doku pH'sındaki aşırı artışların ve düşüşlerin önlenmesine yardımcı olur.

ALVEOLLERDE OKSİJEN KONSANTRASYONU VE PARSİYEL BASINCI

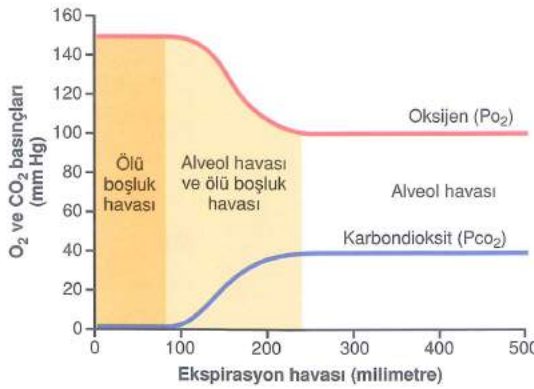
Oksijen sürekli olarak alveollerden akciğerlerdeki kana emilir ve yeni O_2 devamlı olarak atmosferden alveollere alınır. O_2 çok hızlı emilir ve alveollerdeki konsantrasyonu düşer; aksine, atmosferden yeni O_2 alveollere çok hızlı alınır ve alveollerdeki konsantrasyonu yükselir. Bu nedenle, alveollerdeki O_2 konsantrasyonu parsiyel basıncının yanı sıra, (1) O_2'nin kana emilim hızı ve (2) ventilasyon süreci ile yeni O_2'nin akciğerlere giriş hızıyla kontrol edilir.

Şekil 40-4, alveoler ventilasyonun ve oksijenin kana emilim hızının, alveoler O_2 parsiyel basıncına (Po_2) etkisini göstermektedir. Eğrilerden biri 250 ml/dak, diğeri ise 1000 ml/dak hızdaki O_2 emilimlerini ifade etmektedir. 4,2 L/dak'lık normal ventilasyon hızında ve 250 ml/dak O_2 tüketiminde normali gösteren nokta, **Şekil 40-4**'de A noktasıdır. Bu şekil ayrıca, dakikada 1000 mililitre O_2 emiliminin gerçekleştiği orta dereceli bir egzersiz sırasında, alveol Po_2 değerini normal değeri olan 104 mm Hg düzeyinde tutmak için, alveol ventilasyon hızının dört katına çıkması gerektiğini de göstermektedir.

Şekil 40-4'de gösterilen bir diğer etki ise, kişi deniz seviyesinde normal atmosfer havası soluduğu sürece, alveol ventilasyonunu belirgin şekilde artırsa bile, alveol Po_2'si değerini asla 149 mm Hg'nın üzerine çıkaramamasıdır. Çünkü deniz seviyesinde su buharı ile doymuş havanın en yüksek Po_2 değeri 149 mm Hg'dır. Kişiye, O_2 parsiyel basıncı 149 mm Hg'dan daha yüksek olan bir gaz solutulursa, alveol Po_2'si yüksek ventilasyon hızında bu yüksek basınç değerlerine ulaşabilir.



Şekil 40-5. Kandan, karbondioksitin iki farklı uzaklaştırılma hızında (800 ml/dak ve 200 ml/dak), alveoler ventilasyonun alveol karbondioksit parsiyel basıncına (Pco_2) etkisi. *A* noktası normal işleyiş noktasıdır.



Şekil 40-6. Normal ekspirasyon havasının çeşitli bölümlerinde oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçları (*Po_2* ve *Pco_2*).

ALVEOLLERDE CO_2 KONSANTRASYONU VE PARSİYEL BASINCI

Karbondioksit vücutta sürekli şekilde oluşturulur ve sonra kan yoluyla alveollere taşınır ve alveollerden de ventilasyonla sürekli olarak uzaklaştırılır. **Şekil 40-5**, alveol CO_2 parsiyel basıncına hem alveoler ventilasyonun hem de iki farklı CO_2 atılma hızının (200 ve 800 ml/dak) etkilerini göstermektedir. Eğrilerden biri, CO_2'nin 200 ml/dak'lık normal hızda atılışını göstermektedir. 4,2 L/dak'lık normal alveol ventilasyon hızında alveol Pco_2 için normali gösteren nokta, **Şekil 40-5**'te A noktasıdır (yani, 40 mm Hg).

Şekil 40-5'te iki önemli nokta daha dikkati çekmektedir. Birincisi, şekilde eğrinin dört kat yükselmesi ile gösterildiği gibi (dakikada 800 mililitre CO_2 atıldığında), *alveoler Pco_2 karbondioksit atılma hızıyla doğru orantılı olarak artar.* İkincisi, *alveoler Pco_2 alveol ventilasyonuyla ters orantılı olarak azalır.* Bu nedenle, alveollerde hem O_2 hem de CO_2'nin konsantrasyonları ve parsiyel basınçları, bu iki gazın emilim veya atılma hızları ve alveol ventilasyon miktarı ile belirlenir.

Ekspirasyon Havası Ölü boşluk Havası ile Alveol Havasının Karışımıdır

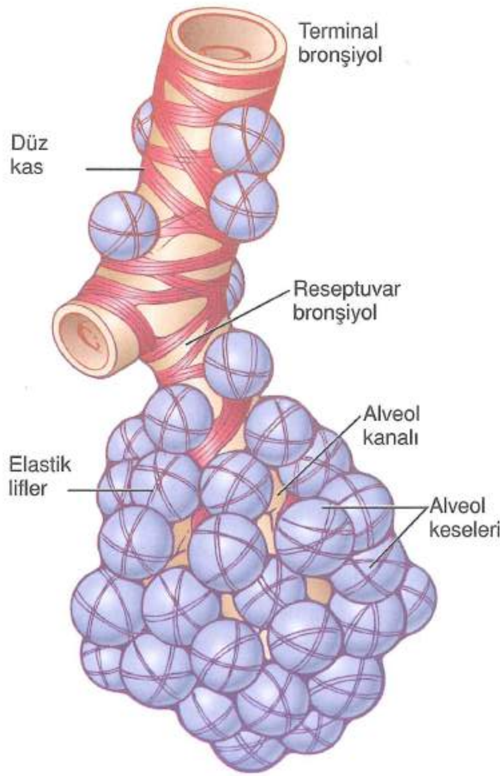
Ekspirasyon havasının genel bileşimi (1) ekspirasyon ile çıkartılan ölü boşluk havasının miktarı ve (2) alveol havasının miktarı ile belirlenir. **Şekil 40-6**'da ekspirasyon sırasında, ekspirasyon havasındaki O_2 ve CO_2'nin parsiyel basınçlarında oluşan değişimler görülmektedir. Bu havanın ilk bölümünü **Tablo 40-1**'de görüldüğü gibi, tipik olarak nemlendirilmiş olan solunum yollarındaki ölü boşluk havası oluşturmaktadır. Daha sonra ölü boşluk havası tamamen boşaltılıncaya kadar gittikçe artan oranda alveol havası ile karışır, sonunda ölü boşluk havası tamamen boşaltılır ve ekspirasyonun sonunda burada sadece alveol havası kalır. Bu nedenle alveol havasını incelemek için, sadece zorlu bir ekspirasyon ile çıkarılabilen ve hiç ölü boşluk havası içermeyen ekspirasyon havasının en son bölümünün bir örneğini toplamak gerekir.

Normal ekspirasyon havası, **Tablo 40-1**'de gaz konsantrasyonları ve parsiyel basınçları yaklaşık olarak gösterilen, hem ölü boşluk havasını hem de alveol havasını içerir (yani, alveol havası ile nemli atmosfer havası arasındaki konsantrasyonlar).

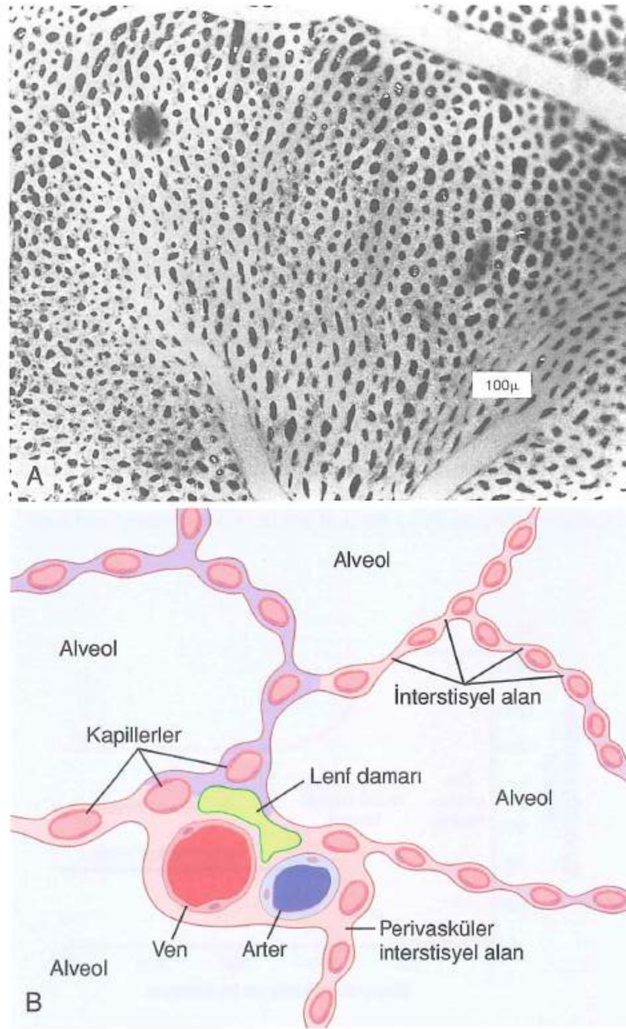
SOLUNUM ZARINDA GAZLARIN DİFÜZYONU

Solunum Birimi. **Şekil 40-7**'de görüldüğü gibi, solunum birimi (aynı zamanda *"solunum lobülü"* olarak adlandırılır) respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları, atriyumlar ve alveollerden oluşur. İki akciğerde yaklaşık 300 milyon alveol vardır ve her bir alveolün ortalama çapı yaklaşık 0,2 milimetredir. Alveol duvarları son derece incedir ve alveoller arasında birbiri ile bağlantılı, neredeyse katı bir kapiller ağ bulunduğu **Şekil 40-8**'de gösterilmektedir. Gerçekten de, yoğun bir kapiller ağ nedeniyle alveol duvarında kanın, bir "tabaka" halinde aktığı söylenir. Bu nedenle alveol gazları pulmoner kapillerlerdeki kana çok yakın bulunurlar. Bundan başka, alveol havası ve pulmoner kan arasındaki gaz değişimi sadece alveollerde değil, aynı zamanda akciğerlerin tüm terminal kısımlarındaki zarlar boyunca da gerçekleşir. Bütün bu zarlar, topluca *solunum zarı* ya da *pulmoner zar* olarak adlandırılır.

Solunum Zarı. **Şekil 40-9**'da solda, enine kesiti çizilmiş solunum zarının ince yapısı, sağda ise bir alyuvar görülmektedir. Şekilde aynı zamanda, O_2'nin alveolden alyuvara ve CO_2'nin ters yönde difüzyonları da gösterilmiştir. Solunum zarının farklı tabakaları aşağıda belirtilmiştir:



Şekil 40-7. Solunum birimi.



Şekil 40-8. A, Alveoler duvarda kapillerlerin yüzeysel görünüşü. **B,** Alveol duvarları ve onları besleyen damarların enine kesiti. *(A, Maloney JE, Castle BL: Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. Respir Physiol 7:150, 1969. ASP Biological and Medical Press North-Holland Division izniyle çoğaltılmıştır.)*

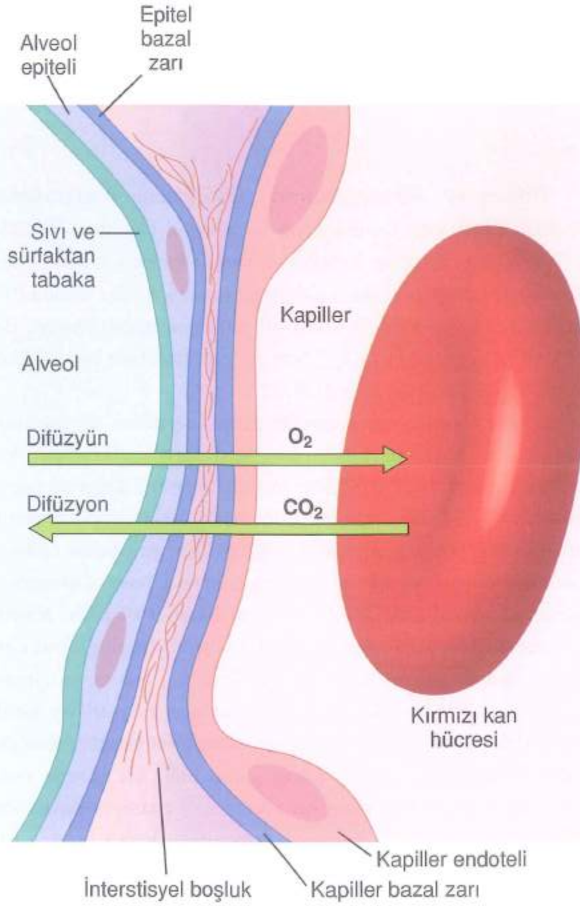
1. Alveolü kaplayan ve alveol sıvısının yüzey gerimini azaltan, sürfaktan içeren sıvı tabakası
2. İnce epitelel hücrelerinden oluşan alveol epiteli
3. Epital bazal zarı
4. Alveol epiteli ile kapiller zar arasındaki ince interstisyel alan
5. Birçok yerde alveoler epitel bazal zarı ile kaynaşmış olan kapiller bazal zar
6. Kapiller endotel zarı

Çok sayıdaki tabakaya rağmen, solunum zarının tüm kalınlığı bazı bölgelerde 0,2 mikrometredir ve hücre nükleuslarının bulunduğu kısımlar hariç, kalınlığı ortalama yaklaşık 0,6 mikrometredir. Histolojik çalışmalardan, normal erişkin erkekte solunum zarının toplam yüzey alanının yaklaşık 70 metrekare olduğu hesaplanmıştır. Bu alan 7 x 10 metre büyüklüğünde bir odanın tabanına eşittir. Herhangi bir anda, akciğer kapillerlerinde bulunan toplam kan miktarı 60-140 mililitredir. Bu kadar az miktarda kanın 7 x 10 metre büyüklüğünde bir odanın tüm tabanına yayıldığı düşünülürse, O_2 ve CO_2'nin solunumla değişim hızını anlamak kolaylaşır.

Pulmoner kapillerlerin ortalama çapı sadece 5 mikrometre olduğundan, alyuvarların kapillerlerden sıkışarak geçmesi gerekir. Bu nedenle alyuvar zarı genellikle kapiller duvara değdiğinden, O_2 ve CO_2 büyük miktardaki plazmadan geçmesi gerekmeden alveol ve alyuvar arasında difüyona uğrar. Bu da, difüzyon hızını artırır.

SOLUNUM ZARINDA GAZLARIN DİFÜZYON HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Daha önceki açıklamalarda belirtilen suyun difüzyonu ile ilgili ilkeler ve matematiksel formüller, solunum zarında gazların difüzyonu için de uygulanabilir. Böylece, bir gazın zardan geçiş hızını belirleyen faktörler (1) *zarın kalınlığı*, (2) *zarın yüzey alanı*, (3) zarda gazın *difüzyon katsayısı* ve (4) zarın iki tarafı arasındaki gazın *parsiyel basınç fark*ıdır.



Şekil 40-9. Alveol solunum zarının ayrıntılı yapısının enine kesiti.

Solunum zarının kalınlığı bazen zarın interstisyel aralığında ve alveollerde ödem oluşması örneğinde oluştuğu gibi artış gösterir. Bu nedenle solunum gazlarının sadece zardan değil aynı zamanda bu sıvıdan da difüze olmaları gerekir. Aynı zamanda bazı pulmoner hastalıklar akciğerde fibröz doku oluşumuna neden olarak, solunum zarının bazı bölümlerinin kalınlığını artırabilir. Zardan difüzyon hızı zar kalınlığı ile ters orantılı olduğundan, bu kalınlığı normalin iki üç katına çıkaran herhangi bir faktör, normal solunumsal gaz değişimini önemli ölçüde bozabilir.

Solunum zarının yüzey alanı birçok koşulda büyük ölçüde azalabilir. Örneğin, bir akciğerin tamamen çıkarılması toplam yüzey alanını normalin yarısına indirir. Ayrıca, *amfizemde* olduğu gibi birçok alveol duvarının erimesiyle alveoller birleşebilir. Bu şekilde oluşan yeni alveoller, asıl alveollerden çok daha geniş olduğu halde, alveol duvarların kaybından dolayı solunum zarının yüzey alanı beş kata kadar azalır. Toplam yüzey alanı normalin yaklaşık 1/3 veya 1/4'üne indiğinde, gazların değişimi *istirahat koşullarında bile* büyük ölçüde engellenir ve sportif yarışmalarda ve ağır egzersiz koşullarında, akciğer yüzeyindeki en küçük bir azalma bile solunum gazlarının değişimini ciddi şekilde bozabilir.

Solunum zarından her bir gazın geçişi için *difüzyon katsayısı*, o gazın zarda *çözünürlüğü* ile doğru, *molekül ağırlığının karekökü* ile ters orantılıdır. Daha önce açıklanan nedenlerle, solunum zarında difüzyon hızı hemen hemen sudakine eşittir. Bu nedenle, CO_2 belirli bir basınç farkında zardan O_2'ye göre yaklaşık 20 kat daha hızlı difüze olur. Oksijen, azottan iki kat daha hızlı difüze olur.

Solunum zarın iki tarafı arasındaki *basınç farkı*, alveollerdeki gazın parsiyel basıncı ile bu gazın pulmoner kapiller kandaki parsiyel basıncı arasındaki farka eşittir. Parsiyel basınç, birim zamanda, birim alveol yüzeyine çarpan belirli bir gazın toplam molekül sayısını gösterirken, kandaki gaz basıncı, kandan zarın karşı tarafına geçmeye çalışan molekül sayısını gösterir. Bu nedenle, bu iki basınç arasındaki fark, gaz moleküllerinin zardan *net geçiş eğiliminin* bir ölçüsüdür.

Oksijende olduğu gibi, gazın alveoldeki parsiyel basıncı, kandaki basıncından daha büyükse alveolden kana net difüzyon olur; karbondioksitte olduğu gibi, gazın kandaki basıncı alveoldeki parsiyel basınçtan daha büyükse kandan alveollere net difüzyon olur.

SOLUNUM ZARININ DİFÜZYON KAPASİTESİ

Solunum zarının alveoller ile pulmoner kan arasındaki gaz değişimini sağlama yeteneği, *solunum zarın difüzyon kapasitesi* olarak ifade edilir ve *1 mm Hg'lık parsiyel basınç farkında, bir dakikada zardan difüzyona uğrayan gaz hacmi* olarak tanımlanır. Daha önce tartışılan ve solunum zarında difüzyonu etkileyen bütün faktörler difüzyon kapasitesini de etkileyebilir.

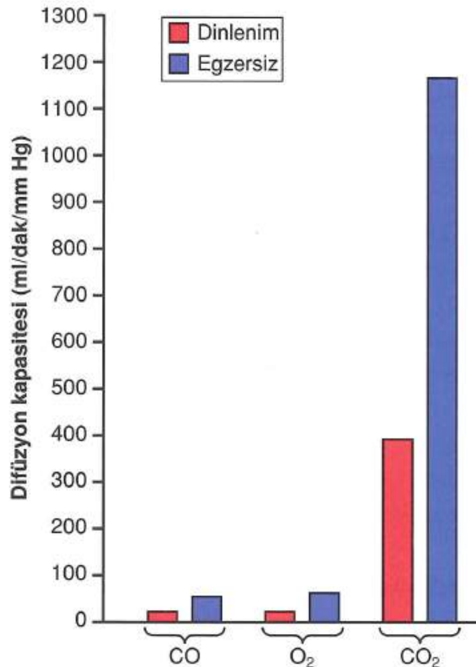
Oksijen Difüzyon Kapasitesi. Ortalama genç bir erkekte istirahat halinde, *O_2 difüzyon kapasitesi* ortalama *21 ml/dak/mm Hg*'dır. Fonksiyonel açıdan bunun anlamı nedir? Normal sakin solunumda, solunum zarının iki tarafı arasında oksijenin basınç farkı ortalama 11 mm Hg'dır. Bu basıncın difüzyon kapasitesi ile çarpımı (11 x 21) solunum zarından bir dakikada difüzyona uğrayan yaklaşık 230 mililitre olan oksijen hacmini verir. Bu değer istirahatte vücudun O_2 kullanım hızına eşittir.

Egzersiz Sırasında Oksijen Difüzyon Kapasitesi Artar. Alveoler ventilasyon ve pulmoner kan akımının büyük oranda arttığı ağır egzersizde veya diğer koşullarda, O_2 difüzyon kapasitesi genç erkeklerde, istirahat koşullarındaki difüzyon kapasitesinin yaklaşık üç katı olan 65 ml/dak/mm Hg'ya yükselir. Bu artışı sağlayan faktörler

arasında (1) önceden kapalı olan çok sayıda pulmoner kapillerin açılması veya açık olan kapillerlerin dilatasyonu ile O_2'nin difüzyona uğrayabileceği kanın yüzey alanının artması ve (2) bu bölümde daha sonra detaylı bir şekilde açıklanacağı gibi, *ventilasyon-perfüzyon oranı* denilen, alveol kapillerlerinin perfüzyonu ve alveollerin ventilasyonu arasında daha iyi bir uyumun sağlanması sayılabilir. Bu nedenle, egzersiz sırasında kanın oksijenlenmesi, sadece alveol ventilasyonunun artması ile değil, aynı zamanda kana O_2 iletilmesi için solunum zarının difüzyon kapasitesinin büyük oranda artmasıyla sağlanır.

Karbondioksit Difüzyon Kapasitesi. CO_2 solunum zarından çok hızlı difüzyona uğraması nedeniyle pulmoner kanda ortalama Pco_2, alveolerdeki Pco_2'den çok farklı olmadığından (ortalama fark 1 mm Hg'dan daha az), CO_2 difüzyon kapasitesini ölçmek mümkün olmamıştır. Mevcut teknikler ile bu fark ölçülemeyecek kadar küçüktür.

Bununla beraber, diğer gazların difüzyon ölçümleri, difüzyon kapasitesinin gazların difüzyon katsayıları ile doğru orantılı değiştiğini göstermiştir. CO_2 difüzyon katsayısı, O_2'nin 20 katından bir miktar daha fazla olduğundan, CO_2 difüzyon kapasitesinin, istirahat halinde yaklaşık 400-450 ml/dak/mm Hg ve egzersizde yaklaşık 1200-1300 ml/dak/mm Hg olması beklenir. **Şekil 40-10**'da istirahatte ve egzersiz sırasında karbonmonoksit, O_2 ve CO_2 için ölçülen veya hesaplanan difüzyon kapasitelerinin karşılaştırılması ve egzersizde CO_2 difüzyon kapasitesinin çok yüksek olduğu ve bu gazların her birinin difüzyon kapasitelerine egzersizin etkisi gösterilmektedir.



Şekil 40-10. Normal akciğerlerde, istirahat koşullarında ve egzersiz sırasında karbonmonoksit, oksijen ve karbondioksit *difüzyon kapasiteleri.*

Difüzyon Kapasitesinin Ölçülmesi—Karbonmonoksit Yöntemi. O_2 difüzyon kapasitesi, (1) alveoler PO_2, (2) pulmoner kapiller kanda PO_2 ve (3) kanın O_2 alma oranı ölçülerek hesaplanabilir. Fakat pulmoner kapiller kanda PO_2 ölçümü çok zor ve çok kesin bir sonuç vermediğinden, deneysel bir amaç yoksa, O_2 difüzyon kapasitesinin bu yöntemle hesaplanması pratik değildir.

Oksijen difüzyon kapasitesinin doğrudan ölçümünde karşılaşılan güçlükleri gidermek için, fizyologlar genellikle karbonmonoksit (CO) difüzyon kapasitesini ölçer ve sonra bundan O_2 difüzyon kapasitesini hesaplarlar. CO yönteminin ilkesi şöyle tanımlanabilir: Küçük bir miktarda CO solunumla alveollere alınır ve uygun alveol havası örnekleri alınarak, alveollerdeki CO parsiyel basıncı ölçülür. Kanda CO parsiyel basıncı aslında sıfırdır. Çünkü hemoglobin karbonmonoksit ile o kadar hızlı birleşir ki, basınç oluşması için zaman kalmaz. Bu nedenle solunum zarının iki tarafı arasındaki CO basınç farkı, onun alveol havası örneğindeki parsiyel basıncına eşittir. Daha sonra belli bir sürede emilen CO hacmini ölçüp, bunu alveol CO parsiyel basıncına bölmek suretiyle CO difüzyon kapasitesi doğru bir şekilde belirlenebilir.

CO difüzyon kapasitesini O_2 difüzyon kapasitesine çevirmek için bu değer, O_2'nin difüzyon katsayısı CO'nun difüzyon katsayısının 1,23 katı olduğundan, 1,23 faktörü ile çarpılır. Böylece, istirahat durumunda genç erkeklerde CO'nun ortalama difüzyon kapasitesi 17 ml/dak/mm Hg ve O_2 difüzyon kapasitesi bunun 1,23 katı veya 21 ml/dak/mm Hg'dır.

Ventilasyon-Perfüzyon Oranının Alveoler Gaz Konsantrasyonuna Etkisi

Bu bölümün önceki kısımlarında alveollerde PO_2 ve Pco_2'yi iki faktörün belirlediğini öğrenmiştik: (1) alveol ventilasyon hızı ve (2) solunum zarından O_2 ve CO_2 geçiş hızı. Daha önceki tartışmalarda, bütün alveollerde ventilasyonun eşit olduğu ve alveol kapillerlerinde kan akımının her bir alveol için aynı olduğu kabul edilmişti. Oysa özellikle birçok akciğer hastalıklarında ve hatta bazı normal durumlarda bile, akciğerlerin bazı alanları iyi ventile olurken, neredeyse kan akımı yoktur, diğer alanları mükemmel kan akımına sahipken iyi ventile olamaz veya çok az olur. Her iki durumda da, solunum zarlarından gaz değişimi ciddi şekilde bozulur ve normal *toplam* ventilasyon ve normal *toplam* pulmoner kan akımına rağmen, hem ventilasyonun hem de kan akımının akciğerlerin farklı bölgelerine gitmesiyle, kişi şiddetli solunum güçlüğü içinde olabilir. Bu nedenle, alveol ventilasyonu ile alveol kan akımı arasında böyle bir dengesizlik bulunduğunda, solunum gaz değişimini anlamamıza yardım eden yeni bir kavram geliştirilmiştir. Bu kavram *ventilasyon-perfüzyon oranı* olarak adlandırılır.

Ventilasyon-perfüzyon oranı, nicel olarak $\dot{V}_A/\dot{Q}$ şeklinde ifade edilir. Bir alveolde hem $\dot{V}_A$ (alveol ventilasyonu) hem de Q (kan akımı) normalse, o alveol ventilasyon-perfüzyon oranı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) da normaldir denir. Eğer ventilasyon ($\dot{V}_A$) sıfır, fakat hala alveolde perfüzyon ($\dot{Q}$) varsa, ventilasyon-perfüzyon oranı sıfır olur. Ya da diğer olağan üstü bir durumda, ventilasyon ($\dot{V}_A$) yeterli, fakat perfüzyon ($\dot{Q}$) sıfır ise oran sonsuzdur. Oranın sıfır ya da sonsuz olduğu durumda, ilgili alveollerin solunum zarlarından gaz değişimlerinin olmaması, bu kavramın önemini belirtir. Bu nedenle, bu iki olağan üstü durumu ve solunumda yarattığı sonuçları açıklayacağız.

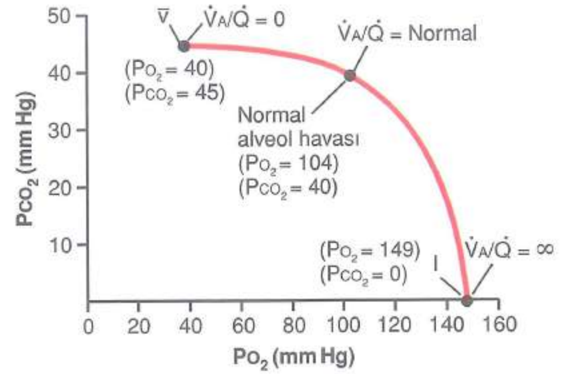
$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Sıfır Olduğunda Alveol Oksijen ve Karbondioksit Parsiyel Basınçları. Alveoler ventilasyonun hiç olmadığı ve $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sıfır olduğu durumda (yani, herhangi bir alveoler ventilasyon olmadan) alveoldeki hava, kandaki O_2 ve CO_2 ile denge halindedir. Çünkü bu gazlar kan ve alveol havası arasında difüzyona uğrar. Kapillerleri perfüze eden kan, sistemik dolaşımdan akciğerlere geri dönen venöz kan olduğundan, bu venöz kandaki gazlar alveol gazlarıyla denge halindedir. Bölüm 41'de tanımlayacağımız gibi, normal venöz kanda (v) Po_2 40 mm Hg ve Pco_2 45 mm Hg'dır. Bu nedenle, bu basınçlar aynı zamanda kan akımının olduğu, fakat ventilasyonun bulunmadığı alveollerde, bu iki gazın normal parsiyel basınçlarıdır.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Sonsuz Olduğunda Alveol Oksijen ve Karbondioksit Parsiyel Basınçları. Alveollere CO_2'yi getiren veya O_2'yi taşıyan kapiller kan akımı olmadığı için, alveoler gaz parsiyel basınçları üzerine $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sonsuz olduğu durum ile $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sıfır olduğu durumun etkisi tamamen farklıdır. Bu nedenle, alveoler gazların venöz kan ile denge haline gelmesi yerine, alveoler hava nemli inspirasyon havasına eşit olur. Yani, inspirasyon havası kana O_2 veremez ve kandan CO_2 alamaz. Bu şekilde, nemli inspirasyon havasında Po_2 149 mm Hg, Pco_2 0 mm Hg olacağından, bu değerler alveolde bu iki gazın parsiyel basınçlarını oluşturur.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normal Olduğunda Gaz Değişimi ve Alveoler Parsiyel Basınçları. Hem alveol ventilasyonu hem de alveol kapiller kan akımı normal olduğunda (normal alveoler perfüzyon), solunum zarında O_2 ve CO_2 değişimleri neredeyse en fazladır ve alveoler Po_2, inspirasyon havası (149 mm Hg) ve venöz kan (40 mm Hg) değerleri arasında normal 104 mm Hg değerindedir. Benzer şekilde alveoler Pco_2, venöz kanda 45 mm Hg ve inspirasyon havasında 0 mm Hg olan iki aşırı uç arasındaki normal 40 mm Hg değerindedir. Böylece, normal şartlar altında alveoler havanın Po_2'si ortalama 104 mm Hg ve Pco_2'si ortalama 40 mm Hg'dır.

Po_2-Pco_2, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ÇİZELGESİ

Önceki bölümlerde sunulan kavramlar **Şekil 40-11**'de gösterildiği gibi, Po_2-Pco_2, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ çizelgesi denilen bir grafik şeklinde gösterilebilir. Bu çizelgedeki eğri, deniz seviyesinde hava soluyan ve venöz kanda gaz basınçları normal olan şahısta, $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sıfır ile sonsuza eşit olduğu sınırlar arasında olabilecek tüm Po_2 ve Pco_2 kombinasyonlarını göstermektedir. Böylece $\bar{v}$ noktası, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sıfıra eşit olduğunda Po_2 ve Pco_2 değerlerini göstermektedir. Bu noktada Po_2 40 mm Hg ve Pco_2 45 mm Hg olup normal venöz kan değerlerine eşittir.



Şekil 40-11. Normal oksijen parsiyel basıncı (Po_2)—karbondioksit parsiyel basıncı (Pco_2) ventilasyon-perfüzyon ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) oranı (Po_2-Pco_2, $\dot{V}_A/\dot{Q}$) çizelgesi.

Eğrinin diğer ucunda $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sonsuza eşit olduğunda, inspirasyon havasını temsil eden I noktası, Pco_2 sıfır iken Po_2'nin 149 mm Hg olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ normal olduğunda, normal alveol havasını gösteren nokta da eğri üzerinde çizilmiştir. Bu noktada Po_2 104 mm Hg, Pco_2 40 mm Hg'dır.

"Fizyolojik Şant" Kavramı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normalin Altında Olduğunda)

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ normalin altında olduğu zaman, alveol kapillerlerindeki kanın tam olarak oksijenlenmesini sağlayacak yeterli ventilasyon yoktur. Bu nedenle, pulmoner kapillerlerden geçen venöz kanın belirli bir bölümü oksijenlenmez. Bu bölüm *şantlı kan* olarak adlandırılır. Ayrıca, alveol kapillerleri dışında, bronşiyel damarlardan da normalde kalp debisinin yaklaşık %2'si kadar olan bir miktar ilave kan akar; bu da oksijenlenmemiş şantlı kandır.

Şantlı kanın dakikadaki toplam miktarına *fizyolojik şant* denir. Bu fizyolojik şant, kalp debisiyle eş zamanlı olarak, hem karışık venöz kan hem de arteryel kan O_2 konsantrasyonlarını inceleyen klinik pulmoner fonksiyon laboratuvarlarında ölçülür. Bu değerlerden fizyolojik şant aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanabilir:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

Bu formülde $\dot{Q}_{PS}$ dakikadaki fizyolojik şant akımını, $\dot{Q}_T$ dakikadaki kalp debisini, Ci_{O2} ventilasyon-perfüzyon oranı "ideal" durumda olduğunda arteryel kan oksijen konsantrasyonunu, Ca_{O2} arteryel kanda ölçülen oksijen konsantrasyo-

nunu, $C\overline{v}_{O2}$ karışık venöz kanda ölçülen oksijen konsantrasyonunu ifade etmektedir. Fizyolojik şant arttıkça akciğerlerden *oksijenlenmeden geçen kan miktarı* da artar.

"Fizyolojik Ölü Boşluk" Kavramı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normalden Büyük Olduğunda)

Alveollerin bazılarında, ventilasyon yüksek fakat, kan akımı düşük olduğunda, alveollerden kan akımıyla taşınabilecek miktardan çok daha fazla oksijen alveollerde bulunur. Bu durumda bu alveollerin ventilasyonunun büyük bir kısmı boşuna *harcanmış* olur. Solunum yollarının anatomik ölü boşluk alanlarının ventilasyonu da boşuna harcanmıştır. Bu iki tip boşa giden ventilasyon toplamına *fizyolojik ölü boşluk* denir. Fizyolojik ölü boşluk, klinik akciğer fonksiyon laboratuvarında uygun kan ve ekspirasyon havası ölçümleri yapılarak, Bohr eşitliği diye adlandırılan aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır:

$$\frac{\dot{V}D_{fiz}}{\dot{V}_T} = \frac{Pa_{CO_2} - P\overline{e}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$$

Bu eşitlikte $\dot{V}D_{fiz}$ fizyolojik ölü boşluğu, $\dot{V}_T$ soluk hacmini, Pa_{CO2} arteryel kan CO_2 parsiyel basıncını ve Pe_{CO2} tüm ekspirasyon havasında ortalama CO_2 parsiyel basıncını ifade etmektedir.

Fizyolojik ölü boşluk büyüdüğünde *ventilasyon işi*'nin büyük bir kısmı, ventilasyon havasının çoğu kana ulaşmadığı için boşuna harcanmış olur.

Ventilasyon-Perfüzyon Oranı Anormallikleri

Normal Akciğerin Üst ve Alt Bölgelerinde Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Değerleri. Ayakta duran normal bir kişinin akciğerlerinin üst bölümünde hem pulmoner kapiller kan akımı hem de alveoler ventilasyon alt bölgelerine göre belirgin olarak daha azdır; fakat kan akımı ventilasyona göre çok daha fazla azalmıştır. Bu nedenle akciğerin üst bölgesinde $\dot{V}_A/\dot{Q}$ oranı ideal değerin 2,5 katına kadar çıkar. Bu durum, akciğerin bu bölgesinde orta derecede bir *fizyolojik ölü boşluk* oluşumuna neden olur.

Akciğerin tabanında, kan akımına göre ventilasyon çok azdır ve $\dot{V}_A/\dot{Q}$ değeri ideal değerin 0,6 kat altına iner Bu alanda kanın küçük bir kısmı normal olarak oksijenlenemez ve *fizyolojik şant* oluşturur.

Her iki olağanüstü durumda ventilasyon ve perfüzyon arasındaki eşitsizlik, O_2 ve CO_2. değişiminde akciğerin verimliliğini hafifçe azaltır. Fakat egzersiz sırasında akciğerin üst kısmına kan akımı belirgin şekilde artarak, fizyolojik ölü boşluğu küçültür ve böylece gaz değişiminin verimliliği en yüksek duruma yaklaşır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Değerleri. Uzun yıllar sigara içen kişilerin çoğunda çeşitli derecelerde bronş tıkanıklığı gelişir; bu kişilerin büyük bir bölümünde bu durum, er ya da geç alveol havasının ciddi şekilde hapsedilmesi sonucu *amfizem* geliştirecek kadar şiddetli hale gelir. Amfizem, birçok alveol duvarının yıkımına yol açar. Böylece sigara içenlerde anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$'ye neden olan iki anormal durum oluşur. Birincisi, birçok küçük bronşiyoller tıkandığından, tıkanıklığın ötesindeki alveollerde ventilasyonun gerçekleşememesi, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ değerini sıfıra yaklaştırır. İkincisi, alveol duvarlarının yıkıma uğradığı fakat, alveoler ventilasyonun henüz devam ettiği akciğer bölgelerinde, kan gazlarını taşıyacak yeterli kan akımı olmadığından ventilasyonun büyük kısmı boşa gitmiştir.

Böylece kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akciğerin bazı bölgelerinde *ciddi fizyolojik şant* oluşurken, diğer bölgelerinde *ciddi fizyolojik ölü boşluk* oluşur. Her iki durum, gaz değişim organı olan akciğerlerin verimliliğini büyük ölçüde azaltır ve bazen bu verimliliği normalin 1/10'una indirirler. Gerçekte, bu durum günümüzde akciğer yetersizliğinin en yaygın nedenidir.

Kaynaklar

Glenny RW, Robertson HT: Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. Compr Physiol 1:375, 2011.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124:1090, 2003.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU: Imaging lung perfusion. J Appl Physiol 113:328, 2012.

Hughes JM, Pride NB: Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. Am J Respir Crit Care Med 186:132, 2012.

MacIntyre NR: Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease. Respir Care 53:1177, 2008.

Naeije R, Chesler N: Pulmonary circulation at exercise. Compr Physiol 2:711, 2012.

O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA: Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. Clin Chest Med 35:51, 2014.

Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn WQ, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 681.

Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange—the Va/Q concept. In: Fenn WO, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 125.

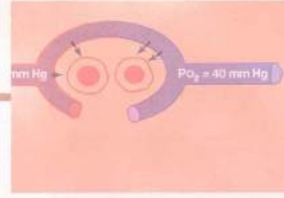
Robertson HT, Buxton RB: Imaging for lung physiology: what do we wish we could measure? J Appl Physiol 113:317, 2012.

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 122:2749, 2012.

Wagner PD: Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility. Crit Care 11:182, 2007.

Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET). Intensive Care Med 34:994, 2008.

West JB: Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171, 2013.



BÖLÜM 41

ÜNİTE VII

Kanda ve Doku Sıvılarında Oksijen ve Karbondioksidin Taşınması

Oksijen (O_2), alveollerden pulmoner kana difüzyonla geçtikten sonra, hemen hemen tamamı hemoglobinle birleşmiş halde doku kapillerlerine taşınır. Eritrositlerde hemoglobin bulunması, kanın sıvı kısmında çözünmüş olarak taşınabilen oksijen miktarından 30 ile 100 kat daha fazla oksijen taşınmasını sağlar.

Vücudun doku hücrelerinde, O_2 çeşitli besin maddeleri ile reaksiyona girerek, büyük miktarlarda *karbondioksit* (CO_2) oluşturur. Bu CO_2 doku kapillerlerine girer ve geriye akciğerlere taşınır. Karbondioksit de, oksijen gibi kanda taşınmasını 15 ile 20 kat artıran kimyasal maddelerle birleşir.

Bu bölümde, kanda ve doku sıvılarında O_2 ve CO_2 taşınmasının fiziksel ve kimyasal prensiplerinin nitelik ve nicelikleri sunulmaktadır.

AKCİĞERLERDEN VÜCUT DOKULARINA OKSİJEN TAŞINMASI

Bölüm 40'da, gazların bir noktadan diğerine difüzyonla hareket edebileceği ve bu hareket nedeninin her zaman için ilk nokta ile diğeri arasındaki parsiyel basınç farkı olduğu belirtilmişti. Böylece, alveollerdeki oksijen parsiyel basıncı (Po_2) pulmoner kapiller kandaki Po_2'den daha fazla olduğundan, O_2 alveollerden pulmoner kapiller kana difüze olur. Vücudun diğer dokularında, kapiller kanda dokulardakinden daha yüksek olan Po_2, O_2'nin çevreleyen hücrelere doğru difüzyonuna neden olur.

Buna karşın, O_2 hücrelerde CO_2 oluşturmak üzere metabolize olduğu zaman, hücreiçi karbondioksit parsiyel basıncı (Pco_2) artar. Bu olay CO_2'nin doku kapillerine difüzyonuna neden olur. Kan akciğerlere geldikten sonra, pulmoner kapiller kandaki Pco_2 alveollerdekinden büyük olduğu için, CO_2 kandan alveollere geçer. Böylece, O_2 ve CO_2'in kan yoluyla taşınması, difüzyona ve kan akımına bağlıdır. Şimdi bu etkilerden sorumlu faktörlerin niceliklerini tartışacağız.

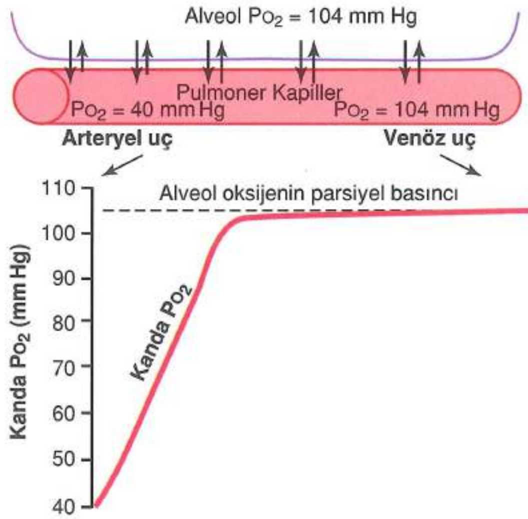
OKSİJENİN ALVEOLDEN PULMONER KAPİLLER KANA DİFÜZYONU

Şekil 41-1'in üst bölümünde, pulmoner kapillere komşu bir pulmoner alveol ile, O_2'nin alveol havası ve pulmoner kan arasındaki difüzyonu görülmektedir. Alveolde gaz halindeki O_2 parsiyel basıncı (Po_2) ortalama 104 mm Hg iken, arter ucunda pulmoner kapillere giren venöz kanda O_2'nin büyük bir bölümü kanın perifer dokulardan geçişi sırasında kandan uzaklaştırıldığından, Po_2 ortalaması sadece 40 mm Hg'dır. Bundan dolayı, O_2'nin pulmoner kapillere difüzyonuna neden olan *başlangıç* basınç farkı 104-40 veya 64 mm Hg'dır. Şeklin alt kısmındaki çizim, kanın kapillere geçtikçe kan Po_2'sinin hızla yükseldiğini göstermektedir. Kan, kapiller boyunca olan uzaklığın üçte birine ulaştığında kan Po_2'si, alveol havası ile eşit hale gelerek yaklaşık 104 mm Hg olur.

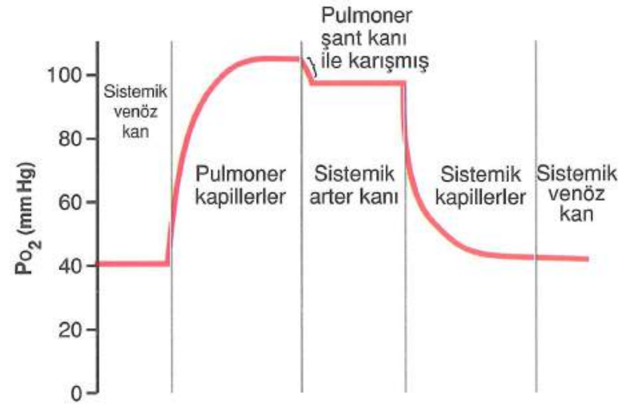
Egzersiz Sırasında Pulmoner Kana Oksijenin Alınması. Ağır egzersiz sırasında, kişinin vücudunun oksijen ihtiyacı normalin 20 katına çıkar. Aynı zamanda egzersiz sırasında artan kalp debisi nedeniyle, kanın pulmoner kapillerlerde kalış süresi, normalin yarısından daha az olabilir. Pulmoner zardan O_2'nin difüzyonu için olan büyük *güvenlik faktörü* nedeniyle, yine de kan pulmoner kapillerleri terkederken *neredeyse tamamen* O_2 ile *doyurulmuştur.* Bu aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Birincisi, Bölüm 40'da egzersiz süresince O_2'nin difüzyon kapasitesinin yaklaşık üç kat arttığı belirtilmişti. Bu olay difüzyona katılan kapillerlerin yüzey alanı artışının ve akciğerlerin üst kısmında ventilasyon-perfüzyon oranının ideale yaklaşmasının bir sonucudur.

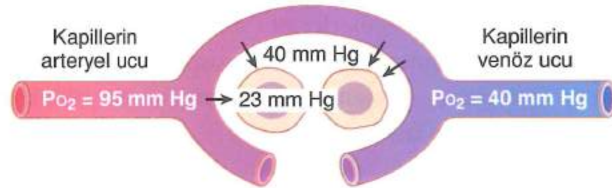
İkincisi, **Şekil 41-1**'de görüldüğü gibi, istirahat koşullarında kan pulmoner kapillerlerin üçte birini geçtiğinde, hemen hemen O_2 ile doymuş duruma gelir. Bu geçişin kalan üçte ikilik kısmında ise, çok az ilave O_2 kana girer. Yani, kan normalde tam olarak



Şekil 41-1. Oksijenin pulmoner kapiller kanı tarafından alınması *(Milhorn HT and Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys. J 8: 337, 1968 verilerine göre).*



Şekil 41-2. Pulmoner kapiller arter kanı ve sistemik kapiller kandaki PA2 değişiklikleri ve venöz harmanlama etkisi gösterilmiştir.



Şekil 41-3. Bir periferik doku kapillerinden hücrelere oksijen difüzyonu (hücrelerarası sıvıda Po_2 = 40 mm Hg, doku hücrelerinde Po_2=23 mm Hg).

oksijenlenmesi için gereken süreden üç kat daha uzun bir süre akciğer kapillerinde kalmaktadır. Bundan dolayı, egzersiz sırasında, kanın kapillerlerde kalma süresi kısalsa dahi, kan hala tam veya tama yakın oksijenlenebilmektedir.

OKSİJENİN ARTER KANINDA TAŞINMASI

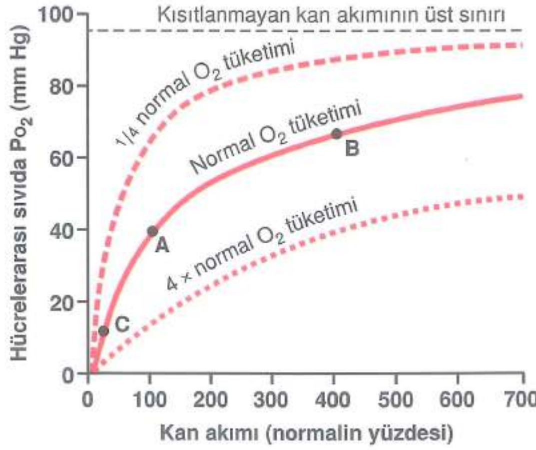
Akciğerlerden sol atriyuma giren kanın yaklaşık yüzde 98'i alveol kapillerlerinden geçer ve açıklandığı gibi yaklaşık 104 mm Hg'lık bir Po_2 düzeyine kadar oksijenlenir. Kanın diğer yüzde 2'si aortdan bronşiyal dolaşıma geçerek akciğerlerin derin dokularını besler ve pulmoner hava ile temas etmez. Bu kan akımı gaz değişim bölgelerine uğramadığı için "şant akımı" adını alır. Akciğerleri terkeden şant kanının Po_2'si normal venöz kanda olduğu gibi yaklaşık 40 mm Hg'dır. Bu kan, pulmoner venlerde, alveol kapillerlerinden gelen oksijenlenmiş kanla karışır. *Kanın venöz harmanlanması* adı verilen bu olay, sol kalbe gelen ve aorta pompalanan kanın Po_2'sinin 95 mm Hg'ya düşmesine neden olur. Dolaşım sisteminde farklı noktalarda kan Po_2'sindeki bu değişiklikler, **Şekil 41-2**'de gösterilmiştir.

OKSİJENİN PERİFERİK KAPİLLERLERDEN DOKU SIVISINA DİFÜZYONU

Arter kanı perifer dokulara ulaştığında, kapillerlerdeki Po_2 hala 95 mm Hg'dır. Diğer yandan, **Şekil 41-3**'de gösterildiği gibi, doku hücrelerini çevreleyen *hücrelerarası sıvıda* Po_2 sadece 40 mm Hg'dır. Böylece, O_2'nin kapiller kandan dokulara doğru hızla difüzyona uğramasına neden olacak çok yüksek başlangıç basınç farkı vardır. Bu nedenle, kapiller Po_2 hemen hemen interstisyumdaki 40 mm Hg'lık basınç düzeyine düşer. Böylece, doku kapillerlerini terkeden ve sistemik venlere giren kanda Po_2 düzeyi 40 mm Hg kadardır.

Artan Kan Akımı İnterstisyel Sıvı Po_2'sini Artırır. Eğer bir dokuda kan akımı artarsa, o dokuya daha fazla miktarda O_2 taşınır ve buna bağlı olarak doku Po_2'si artar. Bu etki **Şekil 41-4**'te gösterilmiştir. Akımda, normale göre yüzde 400'lük bir artış, Po_2'yi şekilde görülen A noktasındaki 40 mm Hg'dan, B noktasındaki 66 mm Hg'lık düzeye yükseltir. Buna rağmen, en üst düzeyde kan akımında bile, Po_2'nin yükselebileceği üst sınır, arter kanındaki O_2 basıncı olan 95 mm Hg'dır. Buna karşın, eğer dokudan geçen kan akımı azalırsa, C noktasında gösterildiği gibi, doku Po_2'si de azalır.

Artan Doku Metabolizması Hücrelerarası Sıvı Po_2'sini azaltır. Eğer hücreler metabolizma için normalden fazla O_2 kullanırsa, hücrelerarası sıvı Po_2'si azalır. **Şekil 41-4**'de bu etki, hücresel oksijen kullanımı arttığında hücrelerarası sıvı Po_2'sinin düşmesi ve kullanımı azaldığında Po_2'nin artması şeklinde görülmektedir.



Şekil 41-4. Kan akımı ve oksijen tüketim hızının doku Po_2'si üzerine etkisi.

Özetle, doku Po_2'si (1) O_2'nin kanda dokulara taşınma hızı ve (2) dokularda O_2'nin kullanım hızı arasındaki denge ile belirlenir.

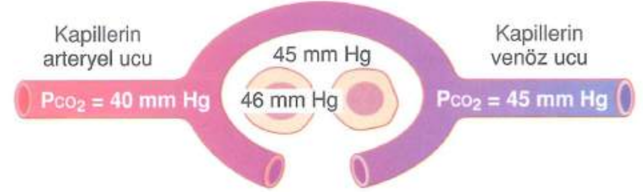
OKSİJENİN PERİFERDEKİ KAPİLLERLERDEN DOKU HÜCRELERİNE DİFÜZYONU

Oksijen hücreler tarafından sürekli kullanılmaktadır. Bu nedenle, periferdeki doku hücrelerinde hücreiçi Po_2, periferdeki kapillerlerde bulunan Po_2'den düşüktür. Birçok durumda, kapillerler ve hücreler arasında belirgin bir uzaklık vardır. Bundan dolayı, normal hücreiçi Po_2 düzeyleri, 5 mm Hg kadar olan alt sınırdan 40 mm Hg'lık üst sınıra (deneysel hayvanlarda doğrudan ölçüm ile) değişmekle beraber, ortalama 23 mm Hg'dır. Hücrede, oksijen kullanan kimyasal süreçlerin tam oluşması için normalde gereken O_2 basıncı sadece 1-3 mm Hg olduğundan, 23 mm Hg'lık düşük hücreiçi Po_2 düzeyi bile yeterlidir ve büyük bir güvenlik faktörü sağlamaktadır.

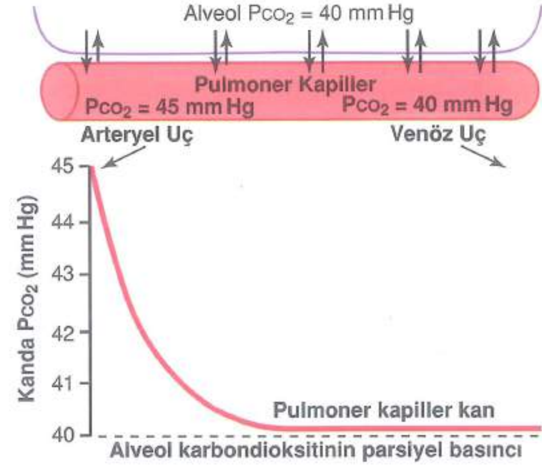
KARBONDİOKSİDİN PERİFERDEKİ DOKU HÜCRELERİNDEN KAPİLLERLERE VE PULMONER KAPİLLERLERDEN ALVEOLLERE DİFÜZYONU

O_2 hücreler tarafından kullanıldığı zaman, çoğu CO_2 haline döner ve bu değişim hücreiçi Pco_2'yi artırır. Doku hücresinin yüksek Pco_2'si nedeniyle, CO_2 hücrelerden doku kapillerlerine difüze olur ve kan yoluyla akciğerlere taşınır. Akciğerlerde pulmoner kapillerlerden alveollere difüze olur ve ekspirasyonla atılır.

Böylece, CO_2, gaz taşınma zincirindeki her bir noktada O_2 difüzyonunun tam aksi doğrultusunda difüze olmaktadır. Yine de, CO_2 ve O_2 difüzyonları arasında önemli bir fark vardır: *CO_2, O_2'den 20 kat daha hızlı difüzyona uğramaktadır.* Bu nedenle, CO_2 difüzyonuna neden olan basınç farkları, her durumda O_2 difüzyonuna yetecek olan basınç



Şekil 41-5. Doku kapillerlerinde kan tarafından karbondioksit alımı. (Doku hücrelerinde Pco_2 =46 mm Hg ve hücrelerarası sıvıda Pco_2 = 45 mm Hg).



Şekil 41-6. Pulmoner kandan alveole karbondioksidin difüzyonu. *(Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968 verilerine göre.)*

farklarından çok daha azdır. CO_2 basınçları yaklaşık olarak aşağıdaki gibidir.

1. Hücreiçi Pco_2, 46 mm Hg; hücrelerarası Pco_2, 45 mm Hg; dır. Böylece, **Şekil 41-5**'de görüldüğü gibi sadece 1 mm Hg'lık bir basınç farkı vardır.
2. Dokulara giren arter kanındaki Pco_2, 40 mm Hg; dokulardan ayrılan venöz kanda Pco_2, 45 mm Hg'dır. Böylece **Şekil 41-5**'te gösterildiği gibi, doku kapiller kanı, 45 mm Hg olan hücrelerarası Pco_2 ile tam denge haline gelir.
3. Pulmoner kapillerlere giren kanın arteryel ucunda Pco_2'si 45 mHg, alveol havasında Pco_2, 40 mm Hg'dır. Böylece sadece 5 mm Hg'lık bir basınç farkı, pulmoner kapillerlerden alveollere doğru gerekli olan CO_2 difüzyonunu sağlar. Ayrıca, **Şekil 41-6**'da gösterildiği gibi, pulmoner kapiller kanda Pco_2, kapiller uzunluğunun üçte birini geçmeden önce alveol Pco_2 düzeyi olan 40 mm Hg'ya düşer. Bu etki O_2 difüzyonu için daha önce görülen etkinin aynısıdır; fakat ters yöndedir.

Doku Kan Akımı ve Doku Metabolizma Hızının Hücrelerarası Pco_2'ye Etkisi. Doku kapiller kan akımı ve doku metabolizması Pco_2 düzeyini, Po_2'yi etkilediğinin

Şekil 41-7. Kan akımı ve metabolizma hızının doku Pco_2'si üzerine etkisi.

Şekil 41-8. Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi.

tam tersi bir yolla etkiler. Aşağıda sıralanan bu etkiler **Şekil 41-7**'de görülmektedir.

1. Kan akımında, normalden (A noktası) normalin dörtte birine (B noktası) olan bir azalma, perifer dokunun Pco_2'sini normal değeri olan 45 mm Hg'dan, 60 mm Hg'ya yükseltir. Buna karşın, kan akımının normalin altı katı kadar artması (C noktası), Pco_2'yi normal değeri olan 45 mm Hg'dan, 41 mm Hg'ya düşürür. Bu değer doku kapillerlerine giren arter kanındaki Pco_2 düzeyi olan 40 mm Hg'ya oldukça yakındır.
2. Doku metabolizma hızında 10 katlık bir artış kan akımının her düzeyinde hücrelerarası sıvının Pco_2'sini büyük oranda artırır. Metabolizmanın normalin dörtte birine düşmesi ise hücrelerarası sıvının Pco_2'sini, arter kan değeri olan 40 mm Hg'ya çok yakın bir değere, 41 mm Hg'ya düşürür.

OKSİJENİN TAŞINMASINDA HEMOGLOBİNİN ROLÜ

Normalde, akciğerlerden dokulara taşınan oksijenin yaklaşık yüzde 97'si eritrosit içinde hemoglobinle kimyasal bileşik halinde taşınır. Kalan yüzde 3'ü, plazmanın ve kan hücrelerinin sıvısında çözünmüş olarak taşınır. Böylece, *normal koşullar altında,* oksijen dokulara neredeyse tamamen hemoglobin ile taşınır.

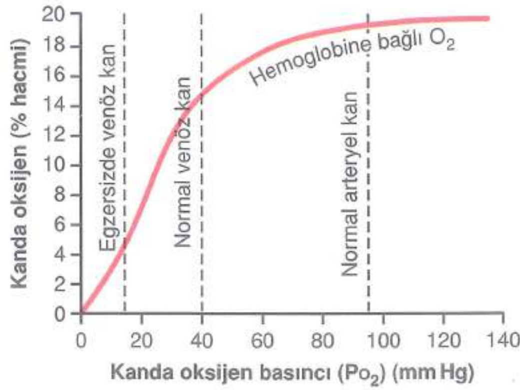
OKSİJENİN HEMOGLOBİNLE GERİ DÖNÜŞÜMLÜ BAĞLANMASI

Hemoglobinin kimyası Bölüm 33'de anlatılmış ve O_2 molekülünün, hemoglobinin hem kısmıyla zayıf bir şekilde ve geri dönüşümlü olarak bağlandığı belirtilmişti. Pulmoner kapillerlerde olduğu gibi, Po_2 yüksek olduğu zaman O_2 hemoglobine bağlanır; fakat doku kapillerlerinde olduğu gibi Po_2 düşük ise O_2 hemoglobinden ayrılır. Bu olay, O_2'nin akciğerlerden dokulara taşınması için temeldir.

Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisi. **Şekil 41-8** O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisini gösterir. Kan Po_2'si arttıkça, O_2 ile bağlanmış hemoglobin yüzdesinin de giderek arttığı görülmektedir. Buna *hemoglobinin yüzde doygunluğu* denir. Akciğerlerden ayrılıp sistemik arterlere giren kan Po_2'si yaklaşık 95 mm Hg olduğu için, disosiyasyon eğrisinden *sistemik arter kanının oksijen doygunluğunun genellikle ortalama yüzde 97* olduğunu görebiliriz. Diğer yandan, perifer dokulardan gelen normal venöz kanda Po_2 yaklaşık 40 mm Hg ve *hemoglobin doygunluğu ortalama yüzde 75'tir.*

Kanda Hemoglobin ile Birleşebilen Maksimum Oksijen Miktarı. Normal bir kişinin kanı, her 100 mililitre kanda 15 gram hemoglobin içerir ve hemoglobinin her gramı en fazla yaklaşık 1,34 mililitre O_2 bağlayabilir (hemoglobin kimyasal olarak saf olduğunda 1,39 mililitredir, fakat bu methemoglobinde olduğu gibi saflığını bozan etkenlerle azaltılır). Bundan dolayı, ortalama olarak 100 mililitre kandaki 15 gram hemoglobin yüzde yüz doygunluğa ulaştığında, tam olarak 20 mililitre (15x1, 34=20,1 mililitre) O_2 bağlar. Bu genellikle *yüzde 20 hacim* olarak ifade edilir. Normal bir kişi için O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, hemoglobinin doygunluk yüzdesinin yerine **Şekil 41-8**'in en sağındaki eksende gösterildiği gibi, yüzde oksijen hacmi olarak da belirtilebilir.

Sistemik Arter Kanı Dokulardan Geçerken Hemoglobinden Serbestlenen Oksijen Miktarı. **Şekil 41-9**'da gösterildiği gibi yüzde 97 oranında doymuş olan normal sistemik arter kanında, *hemoglobine bağlı* toplam O_2 miktarı her 100 mililitre kanda yaklaşık 19,4 mililitredir. Bu miktar, doku kapillerlerinden geçerken



Şekil 41-9. Kanın her 100 ml'sinde hemoglobinle bağlanmış olarak taşınan oksijen miktarına kan Po_2'sinin etkisi.

ortalama 14,4 ml'ye düşer (Po_2 40 mm Hg, yüzde 75 doymuş hemoglobin). *Böylece, normal koşullar altında kanın her 100 ml'si ile akciğerlerden dokulara yaklaşık 5 mililitre O_2 taşınmaktadır.*

Ağır Egzersizde Oksijen Taşınması Önemli Derecede Artırılır. Ağır egzersizde, kas hücreleri hızla O_2 tüketir ve aşırı durumlarda hücrelerarası sıvıda 40 mm Hg olan $Po_2$15 mm Hg'ya kadar düşebilir. **Şekil 41-9**'da görüldüğü gibi, bu düşük basınçta, her 100 mililitre kanda sadece 4,4 mililitre kadar O_2 hemoglobine bağlı olarak kalır. Böylece, her 100 mililitre kan ile dokulara verilen gerçek O_2 miktarı 19,4-4,4 veya 15 mililitredir. Bu durumda dokulardan geçen kanın her bir hacminde, normalden üç kat daha fazla O_2 taşınır. İyi antrenmanlı maraton koşan atletlerde, kalp debisinin normale göre altı ile yedi kat arttığını hatırlayalım. Böylece, bu kalp debisindaki artış (6-7 kat) ile kanın her bir hacmindeki O_2 taşınmasındaki artışın (3 kat) çarpımıyla, dokulara O_2 taşınmasında 20 kat artış sağlanmış olur. Bölüm içinde daha sonra göreceğimiz gibi, birkaç diğer faktör daha egzersiz sırasında kaslara O_2'nin taşınmasını kolaylaştırır. Bu şekilde, kas dokusu Po_2'si, çok ağır egzersizde bile, çoğu kez normalin çok az altına düşer.

Kullanma Katsayısı. Doku kapillerlerinden geçerken O_2 sini bırakan kan yüzdesine *kullanma katsayısı* denir. Normal değeri, önceki tartışmalardan da anlaşılacağı gibi, yüzde 25 civarındadır. Bu yüzde 25 oksijenlenmiş hemoglobinden O_2'nin dokulara verilmesi demektir. Ağır egzersiz süresince, tüm vücutta bu katsayı yüzde 75-85'e çıkabilir. Kan akımının aşırı yavaş olduğu veya metabolizma hızının çok yüksek olduğu yerel doku bölgelerinde, kullanma katsayısının yüzde 100'e yaklaştığı belirlenmiştir. Bu şekilde, aslında O_2'nin tümü dokulara bırakılmıştır.

HEMOGLOBİN DOKU PO_2'SİNİ "TAMPONLAR"

Hemoglobin, dokulara oksijen taşınması için gerekli olduğu gibi, yaşam için vazgeçilmez olan temel bir işlev daha görür. Bu da, bir "doku oksijen tampon" sistemi olarak işlev görmesidir. Kandaki hemoglobin esas olarak dokulardaki Po_2'nin sabit kalmasından sorumludur. Bu olay aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Hemoglobin Dokularda Hemen Hemen Sabit Po_2'nin Sürdürülmesine Yardım Eder. İstirahat koşulları altında dokular, doku kapillerlerinden geçen kanın her 100 mililitresinden yaklaşık 5 mililitre O_2'ye gereksinim duyarlar. **Şekil 41-9**'daki O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisine tekrar dönecek olursak, 5 mililitre O_2 serbestlenmesi için, Po_2'nin 40 mm Hg'ya düşmesi gerektiği görülür. Bu nedenle, dokuda Po_2 normal olarak 40 mm Hg'nın üzerine yükselmeyecektir. Çünkü, eğer bu gerçekleşecek olursa dokuların gereksindiği O_2 hemoglobinden serbestlenemeyecektir. Bu durumda hemoglobin normal olarak dokularda Po_2 40 mm Hg düzeyinde bir üst sınır oluşturur.

Diğer yandan ağır egzersizde, çok fazla miktarlarda O_2 (normalin 20 katından fazla) hemoglobinden dokulara verilmelidir. Fakat, (1) disosiyasyon eğrisinin eğiminin dik olması ve (2) azalmış Po_2 sonucunda doku kan akımının artması nedenleriyle, bu ancak doku Po_2'sinin bir miktar daha düşmesi ile sağlanabilir. Böylece, Po_2'de küçük bir düşme büyük miktarlarda O_2'nin hemoglobinden serbestlenmesine neden olur. Görülüyor ki, kandaki hemoglobin, O_2'yi dokulara oldukça sabit tutulan 15-40 mm Hg'lık bir basınçta otomatik olarak verir.

Atmosferdeki Oksijen Konsantrasyonu Belirgin Şekilde Değiştiği Zaman Hemoglobinin Tamponlama Etkisi Dokuda Po_2'yi Neredeyse Sabit Tutar. Alveollerdeki normal Po_2 104 mm Hg civarındadır; fakat dağa çıkıldığında veya bir uçakla yükseğe çıkıldığında, Po_2 kolayca bu değerin yarısından daha aşağıya düşebilir. Buna karşılık, basınç odaları ya da derin sularda olduğu gibi, sıkıştırılmış hava bulunan alanlara girildiği zaman, Po_2 bu değerin 10 katına yükselebilir.

Bu durumda dahi, doku Po_2 düzeyi çok az değişir. **Şekil 41-8**'deki O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisinden de görülebileceği gibi, alveoldeki Po_2 60 mm Hg düzeyine kadar düştüğünde, arter kanındaki hemoglobin hala yüzde 89 oksijen ile doygunluktadır. Bu şekilde, normal doygunluk olan yüzde 97'den sadece yüzde 8 düşüktür. Bundan başka, dokular hala buradan geçen kanın her mililitresinden 5 mililitrelik O_2'yi almaktadır. Bu O_2'yi alabilmek için venöz kandaki Po_2 40 mm Hg olan normal değerin sadece 5 mm Hg altına, 35 mm Hg'ya düşer. Böylece, alveoldeki Po_2'de 104'den 60 mm Hg'ya olan belirgin düşmeye rağmen, doku Po_2'si çok zor değişir.

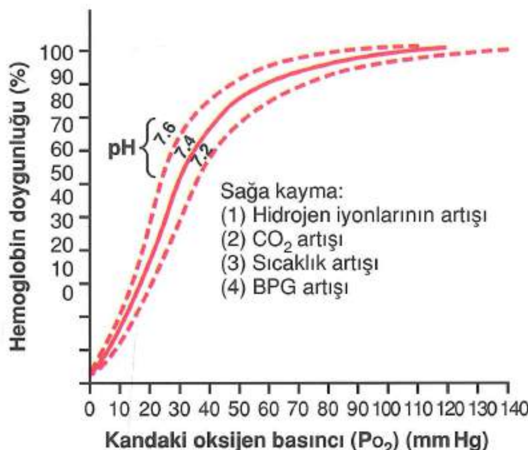
Diğer yandan, alveoldeki Po_2 500 mm Hg kadar yüksek bir değere ulaştığı zaman, hemoglobinin maksimum O_2 doygunluğu asla yüzde 100'ün üzerine çıkamaz. Bu da

normal düzey olan yüzde 97'den sadece yüzde 3 fazladır. Aynı zamanda, birazdan tartışılacağı gibi, sadece az miktar ilave O_2 kan sıvısında çözünür. Daha sonra kan doku kapillerlerinden geçerken birkaç mililitre O_2 daha dokular tarafından alınır. Bu kayıp da, otomatik olarak kapiller kandaki Po_2'yi normal 40 mm Hg'nın sadece birkaç milimetre üzerinde bir değere düşürür. Sonuçta, alveoldeki Po_2 düzeyi 60 mm Hg'dan 500 mm Hg'ya çok büyük değişkenlik göstermesine rağmen dokudaki Po_2 düzeyinin normale göre birkaç milimetre Hg'den fazla değişmemesi, *kan hemoglobin sisteminin doku "oksijen tamponu" olarak işlevini güzel bir şekilde göstermektedir.*

OKSİJEN-HEMOGLOBİN DİSOSİYASYON EĞRİSİNİ KAYDIRAN FAKTÖRLER VE OKSİJEN TAŞINMASINDAKİ ÖNEMLERİ

Şekil 41-8 ve **41-9**'daki O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrileri normal, ortalama kan içindir. Buna rağmen, **Şekil 41-10**'da gösterildiği gibi, bir takım faktörler bu eğriyi sağa ya da sola kaydırabilir. Şekilde, pH'nın normal değer olan 7,4'ten 7,2'ye düşmesi ile kan hafifçe asidik olduğu zaman, O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisinin ortalama yüzde 15 kadar sağa kaydığı gösterilmiştir. Diğer yandan, pH normal olan 7,4'den 7,6'ya çıkarsa, eğri aynı derecede sola kayar.

pH değişimlerine ek olarak, eğriyi kaydıran birkaç faktör daha bilinmektedir. Eğriyi *sağa* kaydıranlardan üç tanesi, (1) CO_2 konsantrasyonunda artma, (2) vücut sıcaklığında artma ve (3) 2,3-bifosfogliserat (BPG)'ta artmadır. BPG, farklı metabolik koşullarda farklı konsantrasyonlarda kanda bulunan metabolik olarak önemli bir fosfat bileşiğidir.



Şekil 41-10. Hidrojen iyonlarının artışı (pH'da azalma) ile oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kayması. BPG 2,3 bifosfogliserat.

KARBONDİOKSİT VE HİDROJEN İYONLARININ OKSİJEN—HEMOGLOBİN DİSOSİYASYON EĞRİSİNİ KAYDIRDIĞINDA DOKULARA VERİLEN OKSİJENİN ARTMASI—BOHR ETKİSİ

Kandaki CO_2 ve hidrojen iyonlarındaki artışa yanıt olarak gelişen oksijen-hemoglobin eğrisindeki sağa kaymanın, akciğerlerde kanın oksijenlenmesinin artışında ve O_2'nin kandan dokulara geçişinin artışında anlamlı bir etkisi vardır. Buna *Bohr etkisi* denir ve şöyle açıklanabilir: Kan dokulardan geçtiğinde, CO_2 dokulardan kana difüze olur. Böylece kanın Pco_2'si artarken, kanda H_2CO_3 (karbonik asit) ve hidrojen iyon konsantrasyonu yükselir. Her iki etki **Şekil 41-10**'da gösterildiği gibi, O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa ve aşağı kaydırır; hemoglobinden O_2'nin ayrılması kuvvetlenir ve böylece dokulara O_2 verilmesi artar.

CO_2'nin kandan alveollere difüze olduğu akciğerlerde, tamamen zıt bir etki meydana gelir. Burada, kanın Pco_2'si ve dolayısıyla hidrojen iyon konsantrasyonu azalır ve O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sola ve yukarı kayar. Bu nedenle, herhangi bir alveol Po_2'si düzeyinde hemoglobinle bağlanan O_2 miktarı belirgin olarak artar. Böylece dokulara daha fazla O_2 taşınır.

BPG'NİN OKSİJEN-HEMOGLOBİN DİSOSİYASYON EĞRİSİNİ SAĞA KAYDIRMA ETKİSİ

Kandaki normal BPG, O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisini her zaman hafifçe sağa kaymış durumda tutar. Birkaç saatten daha fazla süren hipoksik koşullarda kandaki BPG miktarı artar ve bu O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisini daha fazla sağa kaydırır. Bu durumda, BPG artışının olmadığı duruma göre 10 mm Hg daha yüksek doku O_2 basınçlarında dokulara O_2 serbestlenmesi gerçekleşir. Dolayısıyla, bazı koşullar altında, BPG mekanizması özellikle doku kan akımının yetersizliği ile oluşan hipoksiye adaptasyon için önemli olabilir.

EGZERSİZ SÜRESİNCE OXYGEN-DİSOSİYASYON EĞRİSİNİN SAĞA KAYMASI

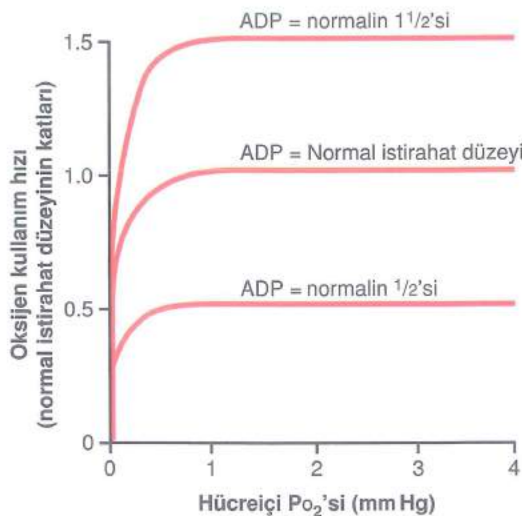
Egzersiz sırasında, birkaç faktör disosiyasyon eğrisini sağa kaydırarak aktif, egzersiz yapan kas liflerine büyük miktarda O_2 verilmesine yol açar. Buna karşın, egzersiz yapan kaslardan büyük miktarda CO_2 ve ek olarak birçok asidin serbestlenmesi sonucu, kas kapiller kanında hidrojen iyon konsantrasyonu artar. Ayrıca, kasın sıcaklığının 2-3°C artması da, kas liflerine daha fazla O_2 sağlanmasını artırabilir. Tüm bu faktörler beraberce *kas kapiller kanına* ait oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa

kaydırır. Eğrinin sağa kayması 40 mm Hg kadar yüksek Po_2 seviyelerinde, hatta O_2'nin yüzde 70'i hemoglobinden ayrılmış olsa bile, O_2'nin kan hemoglobininden kasa verilmesini kuvvetlendirir. Daha sonra akciğerlerde, kayma zıt yönde oluşarak alveollerden daha fazla miktarlarda O_2 alınması sağlanır.

OKSİJENİN HÜCRELER TARAFINDAN METABOLİK KULLANIMI

Hücreiçi Po_2'nin Oksijen Kullanım Hızına Etkisi. Hücrelerde sadece küçük bir düzeyde O_2 basıncı, normal hücreiçi kimyasal reaksiyonlar için yeterlidir. Çünkü, Bölüm 68'de tartışıldığı gibi hücrenin solunumsal enzim sistemleri öyle ayarlanmıştır ki, hücresel Po_2 1 mm Hg'dan fazla olduğu zaman O_2'nin varlığı artık kimyasal reaksiyonların hızları için sınırlayıcı bir faktör olmaz. Bu durumda, esas sınırlayıcı faktör, hücrelerdeki *adenozin difosfat* (ADP) *konsantrasyonudur.* Bu etki, ADP'nin değişik konsantrasyonlarında, hücreiçi Po_2'si ile O_2 kullanım hızı arasındaki ilişkiyi gösteren **Şekil 41-11**'de görülmektedir. Hücreiçi Po_2'nin 1 mm Hg'nın üzerinde olduğu her durumda, O_2 kullanım hızı hücrede herhangi bir ADP konsantrasyonu için sabittir. Diğer yandan, ADP konsantrasyonu değiştiği zaman, bununla orantılı olarak O_2 kullanım hızı değişir.

Bölüm 3'de açıklandığı gibi, adenozin trifosfat (ATP) hücrelerde enerji sağlamak için kullanıldığında, ADP'ye çevrilir. ADP'nin artan konsantrasyonu, O_2 çeşitli hücre besinleriyle birleştiğinde onun metabolik kullanımını artırarak enerji serbestlenmesine neden olur ve serbestlenen enerji ADP'yi tekrar ATP'ye çevirir. *Bundan dolayı, normal koşullar altında hücrelerin O_2 kullanım hızı, enerji tüketim hızları ile kontrol edilir. Bu da ATP'den ADP yapım hızıdır.*



Şekil 41-11. Hücreler tarafından O_2 kullanım hızına hücreiçi adenozin difosfat (ADP) ve Po_2'nin etkisi. Hücreiçi Po_2'nin 1 mmHg'nın üzerinde olduğunda, oksijen kullanım hızını kontrol eden faktörün ADP'nin hücreiçi konsantrasyonu olduğuna dikkat ediniz

Oksijen Kullanımında Kapillerden Hücreye Difüzyon Uzaklığının Etkisi. Doku hücreleri bir kapillerden nadiren 50 mikrometreden daha fazla uzaklıkta bulunabilir ve O_2, metabolizma için gerekli olan O_2 miktarlarını temin etmek için, kapillerden hücreye rahatça difüze olabilir. Buna rağmen, nadiren, hücreler kapillerlerden bu mesafeden daha uzakta yerleşmiş olabilir. Bu nedenle, bu hücrelere O_2 difüzyon hızı, hücreiçi metabolizmayı en üst düzeyde devam ettirmek için gerekli olan hücreiçi Po_2'yi kritik düzeyinin altına indirecek kadar düşük olabilir. Böylece, bu koşullar altında, hücrelerin O_2 kullanımı *difüzyonla sınırlıdır* denilebilir ve artık hücrelerde oluşan ADP miktarları ile düzenlenmez. Bu olay patolojik durumlar dışında asla görülmez.

Oksijenin Metabolik Kullanımına Kan Akımının Etkisi. Herhangi bir dokuda bir dakikada sağlanabilen toplam O_2 miktarı (1) kanın her 100 mililitresi içinde dokulara taşınan O_2 düzeyine ve (2) kan akım hızına bağlıdır. Eğer kan akım hızı sıfıra düşerse, sağlanabilecek O_2 miktarı da sıfıra düşer. Böylece, bazı durumlarda dokudaki kan akım hızının bu kadar düşük olduğu zaman, doku Po_2 düzeyi hücreiçi metabolizması için gereken 1 mm Hg'lık kritik düzeyin altına düşebilir. Bu koşullar altında, dokunun O_2 kullanım hızı, *kan akımı ile sınırlandırılır.* Difüzyon ile sınırlı olan ya da kan akımıyla sınırlı olan oksijen kullanımı uzun süreli devam edemez. Çünkü, hücreler bu durumlarda hayatlarının devamı için gereken O_2'den daha azını alırlar.

Oksijenin Çözünmüş Halde Taşınması

95 mm Hg'lık normal arter kanı Po_2'sinde, kan sıvısının her 100 mililitresinde yaklaşık 0,29 mililitre O_2 çözünmüş olarak bulunur. Doku kapillerlerinde kan Po_2'si 40 mm Hg'ya düştüğü zaman sadece 0,12 mililitre O_2 çözünmüş halde kalır. Diğer bir deyişle, normalde arter kan akımının her 100 mililitresinde 0,17 mililitre O_2 çözünmüş olarak dokulara taşınır. Bu miktar, eritrosit hemoglobininin taşıdığı 5 mililitre ile kıyaslanabilir. Bundan dolayı, çözünmüş olarak dokulara taşınan O_2 miktarı normalde çok az olup, hemoglobinle taşınan yüzde 97'lik kısımla karşılaştırılırsa, toplamın sadece yüzde 3'ü kadardır.

Ağır egzersiz süresince, hemoglobinin dokulara O_2 bırakması 3 kat arttığı zaman, çözünmüş halde taşınan miktar yüzde 1,5'a kadar düşer. Eğer bir kişi çok yüksek alveol Po_2'si seviyelerinde O_2 solursa, çözünmüş halde taşınan miktar daha çok artabilir. Bazen, dokulardaki bu aşırı O_2 " O_2 zehirlenmesine" neden olabilir. Bu durum, beyin

konvülsiyonlarına ve hatta ölüme yol açar. Bu konu, Bölüm 45'de derine dalanlarda yüksek basınçlı O_2 solunması ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

Hemoglobinin Karbonmonoksitle Birleşmesi-Oksijenin Ayrılması

Karbonmonoksit (CO), hemoglobin molekülünde O_2'nin bağlandığı aynı noktaya bağlanır ve bundan dolayı, O_2'yi hemoglobinden ayırabilir. Bu şekilde kanın O_2 taşıma kapasitesini azaltır. Bunun da ötesinde O_2'ye göre hemoglobine afinitesi 250 kat fazladır. Bu özellik **Şekil 41-12**'deki CO-hemoglobin disosiyasyon eğrisinde görülmektedir. Bu eğri O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisiyle hemen hemen aynıdır. Sadece yatay eksende gösterilen CO basıncı, **Şekil 41-8**'deki O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisindekinin 1/250'si düzeyindedir. Bu nedenle, alveollerdeki sadece 0,4 mm Hg'lık CO basıncı, hemoglobine bağlanma açısından normal alveol O_2'sinin 1/250'si olup (100 mm Hg), O_2 ile eşit olarak yarışmaya yeterlidir ve hemoglobinin yarısı O_2 yerine CO'ya bağlanabilir. Bu nedenle, sadece 0,6 mm Hg'lık bir CO basıncı (havadakinin yaklaşık yüzde 0,1'i) ölümcül olabilir.

CO zehirlenmesinde kanın O_2 içeriği çok azalmış olsa bile, kanın Po_2'si normal olabilir. CO'ya maruz kalmak bu nedenle tehlikelidir. Çünkü, kan parlak kırmızıdır ve parmak ve dudaklarda mavimtırak renk (siyanoz) gibi hipokseminin açık bir belirtisi yoktur. Aynı zamanda, Po_2 azalmaz ve O_2 eksikliğine cevap olarak solunum hızını uyaran geribildirim mekanizması (düşük Po_2 ile uyarılan) yoktur. Beyin O_2 eksikliğinden etkilenen ilk organlardan biri olduğu için, kişi tehlikeyi fark etmeden önce oryantasyonu bozulur ve bilincini yitirir.

CO ile ciddi olarak zehirlenmiş bir hasta saf O_2 uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Çünkü yüksek alveol basınçlarındaki oksijen, CO'yu hemoglobinden çok daha hızlı ayırır. Hasta, oksijenle birlikte yüzde 5'lik CO_2 uygulanmasından da faydalanabilir. Çünkü, bu yolla solunum merkezi kuvvetle uyarılmış olur. Böylece alveol ventilasyonu artar ve alveol CO konsantrasyonu azalarak kandan CO daha çabuk uzaklaştırılır. Kandaki CO, yoğun O_2 ve CO_2 tedavisi ile tedavisiz duruma göre, 10 kat daha hızlı uzaklaştırılabilir.

KARBONDİOKSİDİN KANDA TAŞINMASI

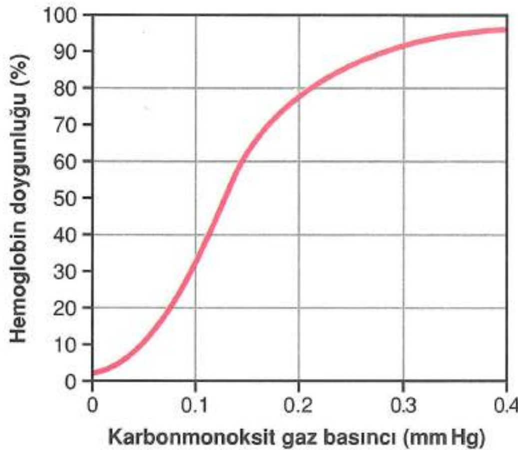
CO_2'nin kan yoluyla taşınması, O_2 taşınması gibi sorun yaratmaz. Çünkü, birçok anormal koşullarda dahi, CO_2, O_2'ye göre çok daha büyük miktarlarda taşınabilir. Bununla birlikte, kandaki CO_2 miktarı Bölüm 31'de tartışıldığı gibi, vücut sıvılarındaki asit-baz dengesi açısından önemlidir. Normal istirahat koşulları altında, *kanın her 100 mililitresinde ortalama 4 mililitrelik CO_2 dokulardan akciğerlere taşınır.*

KARBONDİOKSİDİN KİMYASAL TAŞINMA ŞEKİLLERİ

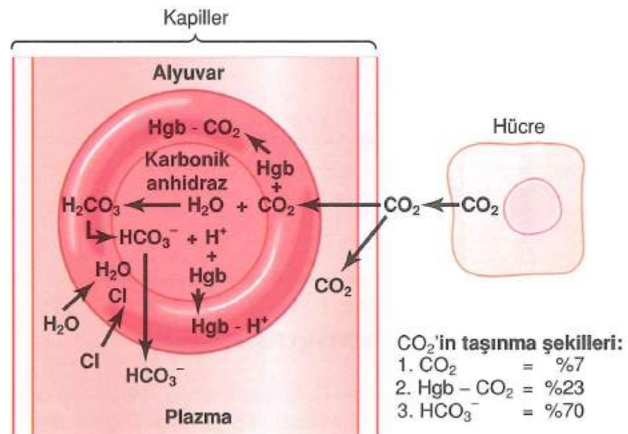
CO_2'nin taşınma sürecinin başlangıcında, çözünmüş CO_2 molekülü şeklinde doku hücrelerinin dışına çıkar. CO_2 doku kapillerlerine girişte, çok kısa süren fiziksel ve kimyasal reaksiyonları başlatır. **Şekil 41-13**'te gösterildiği gibi, bu reaksiyonlar CO_2 taşınması için esastır.

Çözünmüş Durumdaki Karbondioksidin Taşınması

CO_2'nin küçük bir kısmı, akciğerlere çözünmüş halde taşınır. Bu noktada, Pco_2'nin ven kanında 45 mm Hg ve arter kanında 40 mm Hg olduğunu hatırlayalım. 45 mm Hg'da kan sıvısında çözünen CO_2 miktarı 2,7 ml/dl (yüzde 2,7 hacim)'dir. 40 mm Hg'da çözünmüş miktar yaklaşık



Şekil 41-12. Karbonmonoksit-hemoglobin disosiyasyon eğrisi. Karbonmonoksidin hemoglobin ile birleştiği çok düşük karbonmonoksit basınç düzeylerine dikkat ediniz.



Şekil 41-13. Kanda karbondioksitin taşınması.

2,4 mililitredir yani 0,3 mililitrelik fark vardır. Bundan dolayı, her 100 mililitre kan akımı içinde sadece 0,3 mililitrelik CO_2 çözünmüş halde taşınır. Bu miktar normalde CO_2 taşınmasının yaklaşık yüzde 7'sidir.

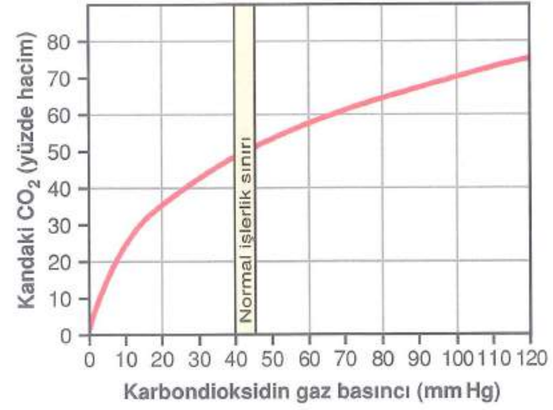
Karbondioksidin Bikarbonat İyonu Şeklinde Taşınması

Alyuvarlarda Karbondioksidin Su ile Reaksiyonu — Karbonik Anhidrazın Etkisi. Kanda çözünen CO_2 su ile reaksiyona girerek *karbonik asidi* oluşturur. Eğer alyuvarların içinde CO_2 ve su arasındaki bu reaksiyonu katalizleyerek reaksiyon hızını 5000 kat artıran ve *karbonik anhidraz* adı verilen protein yapılı bir enzim bulunmasaydı, bu reaksiyon önem kazanmayacak kadar yavaş gerçekleşecekti. Bu reaksiyon, plazmada birçok saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşirken alyuvarlarda, saniyenin çok küçük bir bölümünde tam dengeye ulaşır. Bu sayede, kan doku kapillerlerini terk etmeden önce, çok büyük miktarlarda CO_2 alyuvarlardaki su ile reaksiyona girebilir.

Karbonik Asidin, Bikarbonat ve Hidrojen İyonlarına Ayrışması. Saniyenin bir başka bölümünde alyuvarlarda oluşan karbonik asit (H_2CO_3), *hidrojen ve bikarbonat iyonlarına* (H^+ ve HCO_3^-) ayrışır. H^+ iyonlarının çoğu, hemoglobin proteini kuvvetli bir asit-baz tamponu olduğundan alyuvarlardaki hemoglobinle birleşir. Daha sonra, HCO_3^- iyonlarının çoğu alyuvarlardan plazmaya geçerken klorür iyonları da onların yerini almak üzere alyuvarlara girer. Bu olay, alyuvar zarında bulunan ve bu iki iyonu zıt yönlerde hızla taşıyan özel bir *bikarbonat-klorür taşıyıcı protein* ile gerçekleştirilir. Böylece, vendeki eritrositlerin klorür içeriği arterdeki eritrositlerdekinden daha fazla olur. Buna *klorür kayması* adı verilir.

Alyuvarlarda CO_2 ve suyun, karbonik anhidraz etkisi altında geri-dönüşümlü birleşmeleri dokulardan akciğerlere CO_2 taşınmasının yüzde 70'inden sorumludur. Dolayısıyla, CO_2'nin bu şekilde taşınması, tüm taşıma yöntemlerinin en önemlisidir. Gerçekten de, bir hayvana alyuvarlardaki karbonik anhidrazın etkisini engellemek için bir karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid) uygulandığı zaman dokulardan CO_2 taşınması öyle zayıflar ki, dokunun Pco_2'si normal değeri olan 45 mm Hg'dan 80 mm Hg'ya yükselebilir.

Karbondioksidin Hemoglobin ve Plazma Proteinleri ile Birleşmiş Olarak Taşınması—Karbaminohemoglobin. Su ile etkileşimine ilave olarak, CO_2 hemoglobin moleküllerinin amin radikalleri ile de reaksiyona girerek *karbaminohemoglobin* (CO_2Hgb) bileşiğini oluşturur. CO_2 ve hemoglobinin bu birleşimi gevşek bir bağ ile oluşan geridönüşümlü bir reaksiyondur. Böylece CO_2, Pco_2'nin doku kapillerlerine göre daha düşük olduğu alveollere kolayca bırakılır.



Şekil 41-14. Karbondioksit disosiyasyon eğrisi.

CO_2'nin küçük bir bölümü de aynı yoldan doku kapillerlerindeki plazma proteinleri ile reaksiyona girer. Fakat bu proteinlerin miktarı, hemoglobin miktarının dörtte biri kadar olduğu için, CO_2 taşınmasında çok daha az önemlidir.

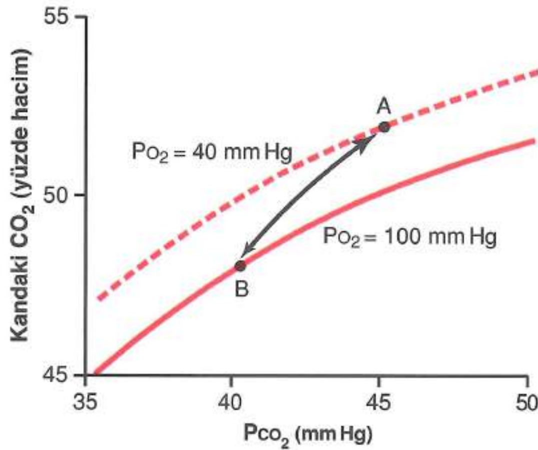
Periferdeki dokulardan akciğerlere, hemoglobin ve plazma proteinleri ile karbamino birleşikleri olarak taşınabilen CO_2 miktarı teorik olarak taşınan toplam miktarın yüzde 30'u kadardır. Bu da normalde, her 100 mililitre kanda 1,5 mililitre CO_2 eder. Ancak, bu reaksiyon, CO_2'nin alyuvarlarda bulunan su ile girdiği reaksiyona göre çok daha yavaş olduğundan, normal koşullar altında bu karbamino mekanizmasının toplam CO_2'nin yüzde 20'sinden daha fazlasını taşıyacağı kuşkuludur.

KARBONDİOKSİT DİSOSİYASYON EĞRİSİ

Şekil 41-14'te, *karbondioksit disosiyasyon eğrisi* denilen eğride, tüm taşınma şekilleri içinde toplam kan CO_2 sinin Pco_2'ye bağımlılığı gösterilmektedir. Normal kanda Pco_2 değişikliklerinin, arter kanında 40 mm Hg ve ven kanında 45 mm Hg olmak üzere çok dar bir aralıkta olduğuna dikkat ediniz. Çeşitli şekillerdeki CO_2 kandaki normal konsantrasyonunun yüzde 50 hacim olduğuna ve dokulardan akciğerlere normal CO_2 taşınmasında, sadece yüzde 4 hacimlik kısmının alınıp verildiğine de dikkat ediniz. Buna göre, kan dokulardan geçerken konsantrasyonu yaklaşık yüzde 52 hacime yükselir ve akciğerlerden geçerken yüzde 48 hacime düşer.

OKSİJEN HEMOGLOBİNLE BAĞLANDIĞINDA KARBONDİOKSİT TAŞINMASINI ARTIRMAK İÇİN KARBONDİOKSİT SERBESTLENİR (HALDANE ETKİSİ)

Bu bölümde daha önce, kandaki CO_2 artışının O_2'nin hemoglobinden ayırılmasına neden olduğundan (Bohr etkisi) ve bunun O_2 taşınmasını artırmada önemli bir



Şekil 41-15. Po_2'nin 100 mm Hg veya 40 mm Hg olduğunda karbondioksit disosiyasyon eğrilerinin bölümleri. Yazıda tartışıldığı gibi, korbondioksidin taşınması üzerine Haldane etkisi ok ile gösterilmiştir.

faktör olduğundan söz edilmişti. Bunun tersi de doğrudur: O_2'nin hemoglobinle bağlanması, CO_2'yi kandan uzaklaştırma eğilimi yaratır. Gerçekten de, *Haldane etkisi* adı verilen bu etki, CO_2 taşınmasını artırmada, nicel olarak, O_2 taşınmasını artıran Bohr etkisine kıyasla çok daha önemlidir.

Haldane etkisi sonucunda akciğerlerde hemoglobinle birleşen O_2, hemoglobini güçlü bir asit haline getirir. Bu durumda CO_2 kandan alveollere iki yolla geçer: Birincisi, daha fazla asidik olan hemoglobinin CO_2 ile birleşerek karbaminohemoglobin oluşturma eğilimi daha azdır. Böylece kanda karbaminohemoglobin halinde bulunan karbondioksidin çoğu ayrılarak uzaklaştırılmış olur. İkincisi, hemoglobinin artan asiditesi aynı zamanda hidrojen iyonlarının serbestlenmesine neden olur. Bu iyonlar bikarbonat iyonlarıyla birleşerek karbonik asit oluşturur. Daha sonra bu asit, su ve CO_2'ye ayrılır. CO_2 kandan alveollere ve en sonunda havaya geçer.

Şekil 41-15'te nicel olarak dokulardan akciğerlere CO_2 taşınmasında Haldane etkisinin önemi görülmektedir. Bu şekil, iki CO_2 disosiyasyon eğrisinin küçük birer kısımlarını göstermektedir. (1) Akciğerlerin kapiller kanında olduğu gibi Po_2'nin 100 mm Hg olduğu zamanı, (2) doku kapillerlerinde olduğu gibi Po_2'nin 40 mm Hg olduğu zamanı göstermektedir. A noktası dokulardaki 45 mm Hg'lik normal Pco_2'de CO_2'nin yüzde 52 hacminin kanla birleşmesini göstermektedir. Akciğerlere girişte, Po_2 100 mm Hg'ya yükselirken Pco_2 40 mm Hg'ya düşer. Eğer CO_2 disosiyasyon eğrisi Haldane etkisi nedeniyle kayma göstermeseydi, kanın CO_2 içeriği sadece yüzde 50 hacime düşecek ve CO_2'de sadece yüzde 2 hacimlik bir azalma olacaktı. Buna rağmen, akciğerlerde Po_2 artışı CO_2 disosiyasyon eğrisini, şeklin yukarısındaki eğriden, aşağıdaki eğriye doğru indirir. Böylece CO_2 içeriği yüzde 48 hacime düşer (B noktası). Bu olay yüzde 2 hacimlik ilave bir CO_2 kaybı sağlar. Böylece, Haldane etkisi, kandan akciğerlere bırakılan CO_2 miktarını ve dokulardan alınan CO_2 miktarını yaklaşık iki kat artırır.

Karbondioksit Taşınması Süresince Kan Asiditesindeki Değişim

CO_2'nin periferdeki dokulardan kana geçtiğinde oluşan karbonik asit, kan pH'sını düşürür. Yine de, bu asidin kandaki asit baz tamponlarla reaksiyonu, hidrojen iyon konsantrasyonunun büyük ölçüde yükselmesini engeller (ve pH'nın büyük ölçüde düşmesini de engeller). Genellikle arter kanında pH yaklaşık 7,41'dir. Kan, doku kapillerlerinden CO_2'yi aldığında pH'nın venöz değeri yaklaşık 7,37 olur. Diğer bir deyişle, 0,04 birimlik bir pH değişikliği gerçekleşir. CO_2, kandan akciğerlere bırakıldığında ise pH tekrar arterdeki değeri olan 7,41'e yükselir. Ağır egzersizde, yüksek metabolik aktivite durumlarında veya dokulardaki kan akımı çok yavaş olduğunda, doku kanında (ve dokuların kendinde) pH düşüklüğü 0,50 kadar, yaklaşık normalin 12 katı kadar olabilir. Böylece ciddi doku asidozuna yol açar.

SOLUNUMSAL DEĞİŞİM ORANI

Akciğerlerden dokulara normal O_2 taşınması kanın her 100 mililitresinde yaklaşık 5 mililitre iken, dokulardan akciğerlere normal CO_2 taşınması 4 ml'dir. Bu durumda, normal istirahat koşullarında, akciğerlere alınan O_2'nin yüzde 82'si kadar CO_2 akciğerlerden atılır. Atılan CO_2'nin alınan O_2'ye oranına *solunumsal değişim oranı (R)* denir.

$$R = \frac{\text{Karbondioksit atılma hızı}}{\text{Oksijen alınma hızı}}$$

R değeri, farklı metabolik koşullar altında değişir. Eğer bir kişi vücut metabolizması için özellikle karbonhidrat kullanıyorsa R değeri 1,00'e yükselir. Diğer yandan, bir kişi metabolik enerji için özellikle yağları kullanıyorsa R değeri 0,7'ye düşer. Bu farklılığın sebebi şudur: O_2, karbonhidratlarla metabolize edildiğinde harcanan bir molekül O_2'den, 1 molekül CO_2 oluşur. O_2 yağlarla reaksiyona girdiği zaman, yağlardaki hidrojen atomları ile birleşerek CO_2 yerine su oluşturur. Diğer bir deyişle, yağlar metabolize olduğunda dokulardaki *kimyasal reaksiyonların solunum bölümleri* 1,00 yerine 0,7 olur. (Doku solunum bölümü Bölüm 72'de tartışılmıştır.) Ortalama miktarlarda karbonhidrat, yağ ve protein içeren normal bir diyetle beslenen kişi için ortalama R değeri 0,825 olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

Amann M, Calbet JA: Convective oxygen transport and fatigue. J Appl Physiol 104:861, 2008.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Clanton TL, Hogan MC, Gladden LB: Regulation of cellular gas exchange, oxygen sensing, and metabolic control. Compr Physiol 3:1135, 2013.

Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 80:681, 2000.

Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport. Acta Physiol Scand 182:215, 2004.

Jensen FB: The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. J Exp Biol 212:3387, 2009.

Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. Physiol Rev 85:811, 2005.

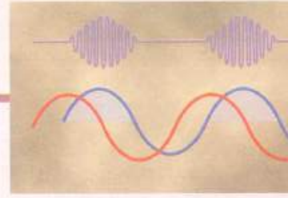
Mairbäurl H: Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. Front Physiol 4:332, 2013.

Mairbäurl H, Weber RE: Oxygen transport by hemoglobin. Compr Physiol 2:1463, 2012.

Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O_2 transfer in muscle. Acta Physiol Scand 168:603, 2000.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.



BÖLÜM 42

ÜNİTE VII

Solunumun Düzenlenmesi

Sinir sistemi, normalde alveol ventilasyon hızını, organizmanın gereksinimine göre, şiddetli egzersiz ve çeşitli solunum güçlüklerinde bile, arteryel oksijen parsiyel basıncı (Po_2) ve karbondioksit parsiyel basınçlarını (Pco_2) sabit tutacak şekilde düzenler. Bu bölümde solunumun düzenlenmesinde sinir sisteminin rolü ele alınacaktır.

SOLUNUM MERKEZİ

Solunum merkezi, beyin sapında *medulla oblongata* ve ponsta *bilateral* olarak yerleşim gösteren çeşitli nöron gruplarından oluşmuştur. Bunlar **Şekil 42-1**'de görülmektedir. Bu nöronlar üç ana gruba ayrılmıştır (1) *dorsal solunum grubu,* medullanın dorsal bölgesinde yer alır ve esas olarak inspirasyondan sorumludur, (2) *ventral solunum grubu,* medullanın ventrolateral kısmında yer alır, esas olarak ekspirasyonu gerçekleştirir ve (3) *pnömotaksik merkez,* ponsun dorsal üst kısmında yer alır, solunum hızını ve derinliğini düzenler.

DORSAL SOLUNUM GRUBU NÖRONLARI—İNSPİRASYON VE SOLUNUM RİTMİNİN KONTROLÜNDEKİ GÖREVLERİ

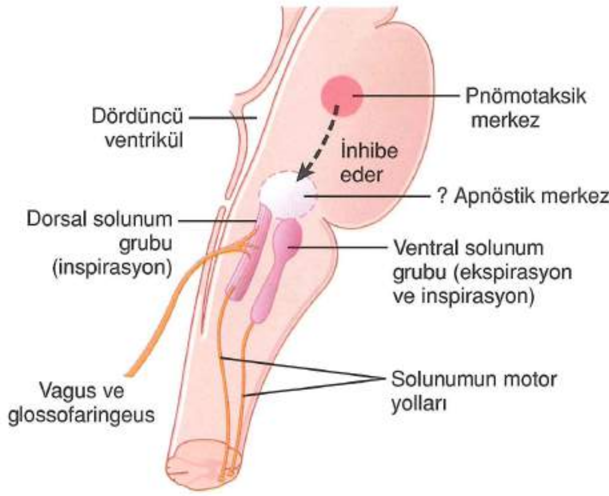
Dorsal solunum nöron grubu nöronlar, yaklaşık tüm medulla boyunca uzanır ve solunumun kontrolünde en önemli rolü oynarlar. Nöronların hemen tümü *nükleus traktus solitariusta (NTS)* yerleşmişlerdir. Ayrıca, medullanın retiküler maddesi yakınında bulunan çeşitli nöronlar da solunumun kontrolünde önemli role sahiptir. Nükleus traktus solitariusta aynı zamanda (1) periferik kemoreseptörlerden, (2) baroreseptörlerden ve (3) akciğerlerdeki çeşitli reseptör tiplerinden duysal uyarıları solunum merkezine taşıyan vagus ve glossofaringeus sinirlerinin duysal lifleri de sonlanır.

Dorsal Solunum Grubu Nöronların Ritmik İnspirasyon Deşarjları. Solunum ritmi esas olarak dorsal solunum grubu nöronlarda oluşturulur. Bu alana periferden gelen tüm sinirler bloke edilip beyin sapı medullanın üst ve alt bölgelerinden enine olarak kesilse bile, *ritmik inspirasyon dönemlerini yaratan aksiyon potansiyelleri* oluşmaya devam eder. Bu kendiliğinden tekrarlayan deşarjların nedeni hala bilinmemektedir. İlkel hayvanlarda, sinir ağındaki bir grup nöronun ikinci bir grubu uyardığı ve uyarılan bu ikinci nöron grubunun da kendisini uyaran sinir grubunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Belirli bir zaman sonra, bu mekanizma kendini tekrarlayarak hayvanın yaşamı boyunca sürer. Bu nedenle, solunum fizyologlarının çoğu medullada benzer nöron ağının insanda bulunduğuna ve solunumun temel ritminden sadece dorsal solunum grubunun değil, medulla ve medullaya komşu bölgelerde yer alan sinir ağlarının da sorumlu olduklarına inanmaktadırlar.

İnspirasyonda "Rampa" Sinyali. Diyafram gibi esas inspirasyon kaslarına iletilen sinir sinyali, aksiyon potansiyelinin doğuşu ile anında bir patlama şeklinde gelişmez. Normal solunumda bu sinyal ilk önce zayıf olarak başlayıp, rampa tarzında 2 saniye kadar giderek yükselir. Sonra bunu izleyen 3 saniye için aniden kesilir. Böylece diyafram gevşer, akciğer ve göğüs kafesinin geri çekilme kuvveti ile ekspirasyon sağlanır. Başka bir döngü için inspirasyon sinyali yeniden başlar ve arada ekspirasyon oluşur. Bu olay tekrarlayarak devam eder. Bu nedenle, inspirasyon sinyali bir *rampa sinyalidir.* Bu sinyal tipi, inspirasyonda akciğer hacminin hızla değil, yavaş yavaş genişlemesini sağlar.

İnspirasyon rampasının kontrol edilen iki niteliği aşağıdaki gibidir:

1. *Rampa sinyalinin artma hızının* kontrolü ile, çok hızlı solunum sırasında, rampa hızlanarak akciğerlerin hızlı dolması sağlanır.
2. *Rampanın ani olarak kesildiği sınır noktasının* kontrolü. Bu solunum hızının kontrolünde genel yöntemdir; yani rampa ne kadar erken biterse, inspirasyon süresi de o kadar kısa olur. Bu yöntem aynı zamanda ekspirasyon süresini de kısaltır. Böylece solunum hızlanır.



Şekil 42-1. Solunum merkezinin organizasyonu.

PNÖMOTAKSİK MERKEZ İNSPİRASYON SÜRESİNİ SINIRLANDIRIR VE SOLUNUM HIZINI ARTIRIR

Ponsun üst bölümünde *nükleus parabrachialis'te* dorsal olarak yerleşen *pnömotaksik merkez,* sinyallerini inspirasyonla ilgili alanlara iletir. Bu merkezin primer etkisi, inspirasyon rampasının "kapanma noktasını" kontrol ederek akciğer döngüsünün dolma süresini düzenlemektir. Pnömotaksik sinyaller kuvvetlendiği zaman inspirasyon 0,5 saniye gibi kısa bir sürede tamamlanır ve böylece akciğerlere giren hava miktarı azalır. Aksine pnömotaksik sinyaller zayıfladığı zaman inspirasyon 5 saniye veya daha uzun bir süre devam eder; böylece akciğerler daha fazla hava ile dolar.

Bu nedenle pnömotaksik merkezin işlevi, esas olarak inspirasyonu sınırlamaktır. İnspirasyonun kısıtlanması, aynı zamanda ekspirasyonun ve tüm solunumun süresini kısaltmak suretiyle solunumun hızını artıran ikincil bir etkiye sahiptir. Güçlü bir pnömotaksik sinyal, solunum hızını dakikada 30-40'a yükseltebilirken, zayıf pnömotaksik sinyal, hızı dakikada sadece 3 ile 5 solunuma indirebilir.

HEM İNSPİRASYON HEM DE EKSPİRASYONDA GÖREV YAPAN VENTRAL SOLUNUM GRUBU NÖRONLARI

Dorsal solunum grubu nöronlarına göre yaklaşık 5 mm anteriyor ve lateral olarak medullanın her iki tarafında yerleşmiş olan, rostral olarak *nükleus ambiguus* ve kaudal olarak *nükleus retroambiguus'ta* yerleşik nöronlar, *ventral solunum grubu nöronlardır.* Bu nöron grubunun işlevi, birçok önemli yönden dorsal solunum grubununkilerden farklıdır.

1. Ventral solunum grubu nöronlar, normal sakin solunum sırasında hemen hemen tamamıyla *inaktif* durumdadır. Bu nedenle, normal sakin solunum sadece dorsal solunum grubu tarafından tekrarlanan inspirasyon sinyallerinin esas olarak diyaframa iletilmesiyle meydana getirilir. Ekspirasyon ise, akciğerlerin ve göğüs kafesinin elastik geri çekilme özelliğiyle oluşur.
2. Ventral solunum nöronlarının, solunumu düzenleyen asıl ritmik osilasyonda doğrudan görev aldığını gösteren bir bulgu yoktur.
3. Artan pulmoner ventilasyonu karşılamak üzere, solunum uyarıları normalden daha büyük bir değere eriştiğinde, solunum sinyalleri dorsal solunum alanının temel osilatör mekanizmasından ventral solunum nöronlarına ulaşır. Sonuç olarak, ventral solunum alanı ekstra solunum dürtülerine katkıda bulunur.
4. Ventral gruptaki nöronların bazılarının elektriksel olarak uyarılması inspirasyona; buna karşın diğerlerinin uyarılması ekspirasyona neden olur. Bu nedenle, bu nöronlar hem inspirasyon ve hem de ekspirasyona katkıda bulunurlar. Bunlar özellikle çok kuvvetli ekspirasyon sırasında abdominal kaslar için güçlü ekspiratuvar sinyallerin oluşturulmasında önemlidirler. Böylece bu alan yüksek düzeyde pulmoner ventilasyon gerektiğinde, özellikle ağır egzersizde, az çok aşırı bir dürtü mekanizması olarak görev yapar.

AKCİĞERİN GENİŞLEME SİNYALLERİ İLE İNSPİRASYONUN SINIRLANDIRILMASI— HERİNG-BREUER GENİŞLEME REFLEKSİ

Beyin sapındaki solunum kontrol mekanizmalarına ilave olarak, akciğerlerden kaynaklanan sinirsel uyaranlar da, solunum kontrolüne yardım ederler. Bunlardan en önemlisi, akciğerlerin her yanında bronş ve bronşiyollerin duvarlarındaki kas tabakası içinde yerleşik olan ve akciğerler aşırı gerildiği zaman sinyallerini *vagus* sinirleri içinde dorsal solunum grubu nöronlarına gönderen *gerim reseptörleridir.* Bu sinyaller, inspirasyonu pnömotaksik merkezden gelen sinyallerle aynı yönde etkiler. Şöyle ki; akciğerler aşırı derecede genişlediği zaman, gerim reseptörleri, inspirasyon rampasını "kapatan" ve böylece daha ileri bir inspirasyonu durduran uygun bir geribildirim mekanizmasını harekete geçirir. Bu mekanizma *Hering-Breuer genişleme refleksi* olarak adlandırılır. Bu refleks, aynı zamanda, pnömotaksik merkezden gelen sinyaller için de geçerli olduğu gibi, solunum hızını da artırır.

İnsanlarda soluk hacmindeki artış, normalin üç katından (yaklaşık 1,5 litre ve üzeri) daha büyük bir değere ulaşıncaya kadar belki de Hering-Breuer refleksi uyarılmaz. Bu nedenle, bu refleks normal solunum kontrolüne önemli bir katılımdan çok, esas olarak akciğerin aşırı gerilmesini önleyen koruyucu bir mekanizma gibi görülmektedir.

SOLUNUM MERKEZİ AKTİVİTESİNİN GENEL KONTROLÜ

Şimdiye kadar, inspirasyon ve ekspirasyona neden olan temel mekanizmaları tartıştık. Fakat, aynı zamanda

vücudun solunum gereksinimlerine göre, solunum kontrol sinyallerinin nasıl arttığını veya azaldığını bilmek de önemlidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında, oksijen (O_2) kullanımı ve karbondioksit (CO_2) oluşum hızları sıklıkla normalin 20 katı kadar artmaktadır. Bu durum, pulmoner ventilasyonda uygun artışı gerektirir. Bu bölümün geri kalan kısmının esas amacı, solunumun vücudun gereksinimlerine cevap verecek şekilde düzenlenmesini tartışmaktır.

SOLUNUMUN KİMYASAL KONTROLÜ

Solunumun esas amacı, dokularda O_2, CO_2 ve hidrojen iyonlarının uygun konsantrasyonlarını devam ettirmektir. Solunum aktivitesinin bunların her birindeki değişikliklere karşı çok duyarlı olması, bu amacı gerçekleştirmek açısından bir avantajdır.

Kanda CO_2 veya hidrojen iyonlarının fazlalığı esas olarak doğrudan solunum merkezini uyarır. Sonuçta solunum kaslarına giden hem inspirasyon ve hem de ekspirasyon sinyalleri önemli ölçüde artar.

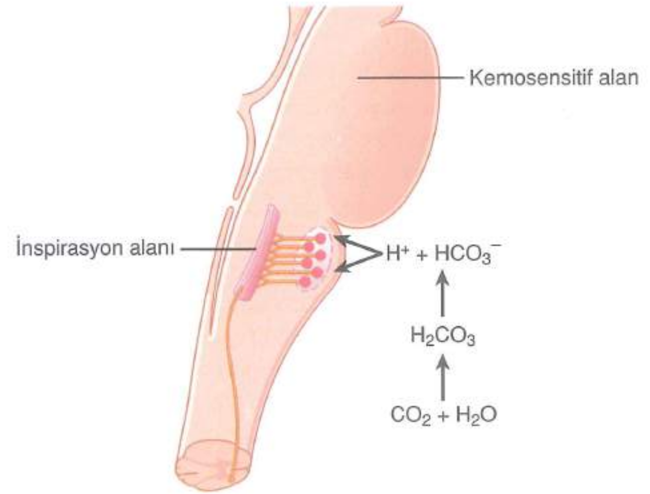
Diğer yandan oksijen, solunum kontrolü açısından beyindeki solunum merkezleri üzerine önemli doğrudan bir etkiye sahip değildir. Bunun yerine hemen hemen tamamıyla *aort* ve *karotis cisimciklerinde* bulunan periferik kemoreseptörler üzerine etki eder ve bunlar, solunum kontrolü için uygun sinirsel sinyalleri solunum merkezine iletirler.

SOLUNUM MERKEZİ AKTİVİTESİNİN CO_2 VE HİDROJEN İYONLARI İLE DOĞRUDAN KİMYASAL KONTROLÜ

Medullanın Ventral Yüzeyinin Altında Solunum Merkezinin Kemosensitif Alanı. Şimdiye kadar solunum merkezinin üç esas alanından bahsetmiştik: dorsal solunum grubu nöronlar, ventral solunum grubu ve pnömotaksik merkez. Bunların hiçbirinin, kanın CO_2 veya hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler ile doğrudan etkilenmediğine inanılmaktadır. Bunun yerine medulla oblongatanın ventral yüzeyinin sadece 0,2 mm altında iki taraflı olarak uzanan ve **Şekil 42-2**'de görülen farklı bir nöron alanı, *duysal kemosensitif alan* yerleşmiştir. Bu alan, kanın Pco_2 veya hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklerine karşı çok duyarlıdır ve solunum merkezinin diğer bölümlerini uyarır.

Kemosensitif Nöronların Hidrojen İyonlarına Yanıtı Olasılıkla Primer Uyarandır

Kemosensitif alandaki duyarlı nöronlar, özellikle hidrojen iyonları ile uyarılırlar. Gerçekte bu nöronlar için olasılıkla tek önemli doğrudan uyaranın, hidrojen iyonları olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, hidrojen iyonları kan-beyin bariyerini kolayca geçemezler. Bu nedenle, daha ileride açıklandığı gibi, CO_2'in bu nöronları hidrojen iyon konsantrasyonunu değiştirmek suretiyle ikincil olarak uyardığına inanılmasına rağmen, kanda hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler, kemosensitif nöronları uyarmada, CO_2'e göre belirgin olarak daha zayıf bir etkiye sahiptir.



Şekil 42-2. *Beyin sapı inspirasyon merkezinin*, ventral medulla yüzeyinin sadece 1 mm'nin bölümleri kadar altında iki taraflı olarak yerleşmiş bulunan kemosensitif alandan başlayan sinyallerle uyarılması. Kemosensitif alanı hidrojen iyonlarının uyardığına ancak sıvıdaki karbondioksidin hidrojen iyonlarının büyük kısmının oluşumunu sağladığına dikkat ediniz.

CO_2 Kemosensitif Alanı Uyarır

CO_2'in kemosensitif alandaki nöronları uyarmada zayıf bir doğrudan etkiye sahip olmasına karşın dolaylı etkisi çok daha kuvvetlidir. Bu etkisini, dokulardaki su ile reaksiyona girerek karbonik asit meydana getirmek suretiyle gösterir. Bu da hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır; hidrojen iyonlarının solunum üzerine kuvvetli doğrudan uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar **Şekil 42-2**'de gösterilmiştir.

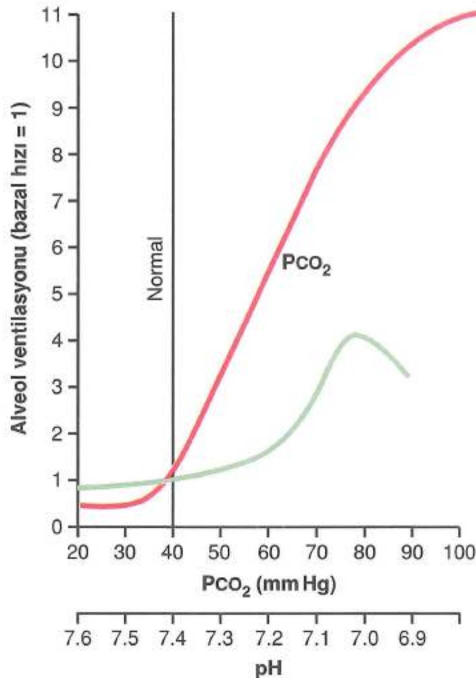
Neden kandaki CO_2 kemosensitif nöronları uyarmada hidrojen iyonlarından daha kuvvetli bir etkiye sahiptir? Bunun cevabı, kan-beyin bariyerinin hidrojen iyonlarına karşı hemen hemen hiç geçirgen olmaması, buna karşın CO_2'in bu bariyerlerden sanki bariyer yokmuşçasına kolaylıkla geçebilmesidir. Sonuçta, kan Pco_2'si arttığı zaman, hem medulla oblongata interstisyel sıvısında ve hem de beyin-omurilik sıvısında Pco_2 artar. CO_2 bu sıvılarda derhal yeni hidrojen iyonlarını meydana getirmek üzere su ile reaksiyona girer. Böylece, kanda CO_2 konsantrasyonu arttığı zaman solunumsal kemosensitif duysal alan içinde, kanın hidrojen iyon konsantrasyonu arttığı zamankinden çok daha fazla hidrojen iyonu serbestlenir. Bu nedenle, solunum merkezinin aktivitesi, kandaki CO_2 değişikliklerinden çok fazla etkilenecektir. Bu gerçeği daha sonra nicel olarak tartışacağız.

İlk 1-2 Günden Sonra CO_2'in Uyarıcı Etkisinin Azalması. Kanda CO_2'in artmasından sonra solunum merkezinin CO_2 ile uyarılması ilk birkaç saatte yüksektir; fakat daha

sonra kademeli olarak azalarak bir ile iki gün içinde başlangıçtaki etkinin yaklaşık 1/5'ine kadar düşer. Bu azalmanın bir bölümü CO_2'in ilk olarak hidrojen iyon konsantrasyonunu artırmasından sonra böbreklerin dolaşımda hidrojen iyon konsantrasyonunu eski normal düzeyine ayarlaması ile sağlanır. Böbrekler bunu kanda bikarbonat miktarını artırarak gerçekleştirir. Bikarbonat iyonları hidrojen iyonları ile birleşerek kanda ve beyin-omurilik sıvısında hidrojen konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Fakat çok daha önemlisi, saatler süren bir dönem sonunda bikarbonat iyonları aynı zamanda kan-beyin ve kan-beyin-omurilik sıvı bariyerlerinden yavaş olarak difüzyonla solunum nöronları üzerine ulaşır ve oradaki hidrojen iyonları ile birleşerek konsantrasyonunu normal veya normale yakın bir değere indirir. Bu nedenle, kan CO_2 konsantrasyonundaki bir değişiklik solunum kontrolü üzerinde kuvvetli *akut* bir etkiye ve buna karşın birkaç günlük adaptasyondan sonra zayıf bir *kronik* etkiye sahiptir.

Kan Pco_2'si ve Hidrojen İyon Konsantrasyonunun Alveol Ventilasyonu Üzerine Nicel Etkileri

Şekil 42-3, kan Pco_2 ve kan pH'sının (hidrojen iyon konsantrasyonuna ters orantılı logaritmik bir ölçü olan) alveol ventilasyonu üzerine etkilerini yaklaşık nicel bir şekilde göstermektedir. Özellikle, kanda Pco_2 değerinin *normal sınırları* olan 35-75 mm Hg arasında olduğu zaman ventilasyonda büyük artış meydana geldiğine dikkat ediniz. Bu, solunumun düzenlenmesinde CO_2 değişikliklerinin çok büyük bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Buna karşılık, 7,3-7,5 değerleri arasında değişen normal kan pH'sında solunumdaki değişiklik onda birden daha azdır.



Şekil 42-3. Arteryel Pco_2'de artışın ve arteryel pH'da azalmanın (hidrojen iyon konsantrasyonu artışının) alveol ventilasyon hızına etkileri.

Oksijendeki Değişiklikler Solunum Merkezinin Kontrolünde Çok Az Doğrudan Etkiye Sahiptir

Oksijen konsantrasyonundaki değişikliklerin bizzat solunum dürtülerini değiştirmede solunum merkezi üzerine *doğrudan* bir etkisi yoktur (diğer yandan, diğer bölümde açıklanacağı gibi, O_2 değişikliklerinin periferik kemoreseptörler üzerinden dolaylı etkisi bulunmaktadır).

Bölüm 41'de hemoglobin-oksijen tampon sisteminin, pulmoner Po_2'nin 60 mm Hg gibi düşük bir değer ile 1000 mm Hg gibi yüksek bir değer arasında değişmesi durumunda bile, dokulara hemen hemen tamamıyla normal değerlerde oksijen sağladığını öğrendik. Bu nedenle, özel durumlar dışında, akciğer ventilasyonu normalin yarısının biraz aşağısından, normalin 20 veya daha fazla katı yüksek değerlere kadar değişmesine rağmen dokulara uygun oksijen taşınabilmektedir. Ancak, hem kan ve hem de doku Pco_2'si pulmoner ventilasyon hızı ile hemen hemen tamamıyla ters orantılı olduğundan bu durum CO_2 için geçerli değildir. Bu nedenle, evrim O_2'i değil, CO_2'i solunumun temel denetleyicisi yapmıştır.

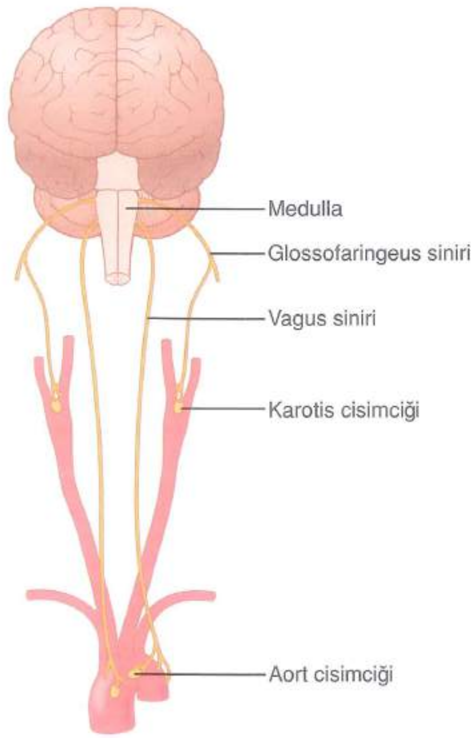
Bu özel durumlara rağmen, dokularda O_2 eksikliği oluşturacak bir aksaklık meydana geldiğinde vücut, solunumun kontrolü için beyindeki solunum merkezi dışında periferik kemoreseptörlerde yerleşmiş olan özel bir mekanizmaya sahiptir. Sonraki kısımda açıklanacağı gibi, bu mekanizma kan O_2'i çok düşük değerlere, esas olarak Po_2 70 mm Hg'nin altına indiğinde yanıt vermektedir.

SOLUNUM AKTİVİTESİNİN KONTROLÜNDE PERİFERİK KEMORESEPTÖR SİSTEMİ—SOLUNUMUN KONTROLÜNDE OKSİJENİN ROLÜ

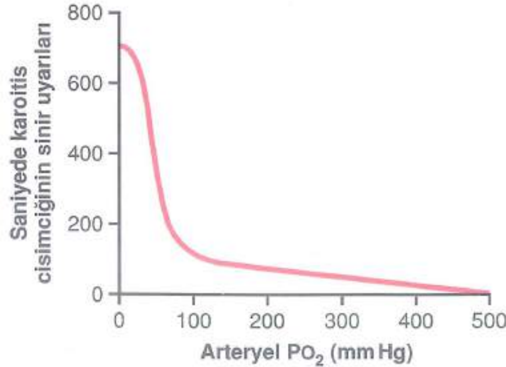
Solunum aktivitesinin kontrolünde solunum merkezine ilave olarak bir başka mekanizma daha bulunmaktadır. Bu **Şekil 42-4**'te görülen *periferik kemoreseptör sistemidir. Kemoreseptör* denilen özel, kimyasal maddelere karşı duyarlı sinir reseptörleri, beynin dışında birçok alana yerleşmişlerdir. Bunlar CO_2 ve hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklere de daha az oranda yanıt vermelerine karşın özellikle kandaki O_2 değişikliklerini algılamada önemlidirler. Kemoreseptörler solunum aktivitesinin düzenlenmesine yardımcı olmak üzere sinirsel sinyalleri beyindeki solunum merkezine iletirler.

Kemoreseptörlerin büyük kısmı *karotis cisimciklerinde* bulunurlar. Bununla birlikte, daha az oranda **Şekil 42-4**'ün alt kısmında gösterilen *aort cisimciklerinde* de bulunurlar. Birkaçı da başka yerlerde; vücudun torasik ve abdominal bölgelerindeki diğer arterlerle yakın ilişkili olarak yerleşim gösterirler.

Karotis cisimcikleri, iki taraflı olarak, arteria karotis kommunislerin çatallanma bölgelerinde bulunur. Bunların aferent sinir lifleri Hering sinirleri ile *glossofaringeus sinirine* katılır ve daha sonra medullanın dorsal solunum alanına ulaşırlar. *Aort cisimcikleri,* aort kavsi boyunca yerleşim gösterirler; aferent sinir lifleri *vaguslar* içinde yine dorsal solunum alanına ulaşırlar.



Şekil 42-4. Solunumun aort cisimciği ve karotis cisimciğinde bulunan periferik kemoreseptörler ile düzenlenmesi.



Şekil 42-5. Arteryel Po_2'nin karotis cisimciğinden kaynaklanan uyarı frekansı üzerine etkisi.

Bu kemoreseptör cisimciklerinin her biri doğrudan yakınındaki arter gövdesinden küçük bir arter yoluyla özel bir kan akımına sahiptirler. Üstelik, cisimciklere gelen kan akımı, dakikada kendi ağırlıklarının 20 katı gibi aşırı bir değere ulaşmaktadır. Bu nedenle, akan kandan uzaklaştırılan oksijen yüzdesi gerçekten sıfırdır. Bunun anlamı, kemoreseptörler venöz kanla değil, sürekli olarak *arter kanıyla* temas halindedir ve Po_2 değerleri arter Po_2 değerleri ile aynıdır.

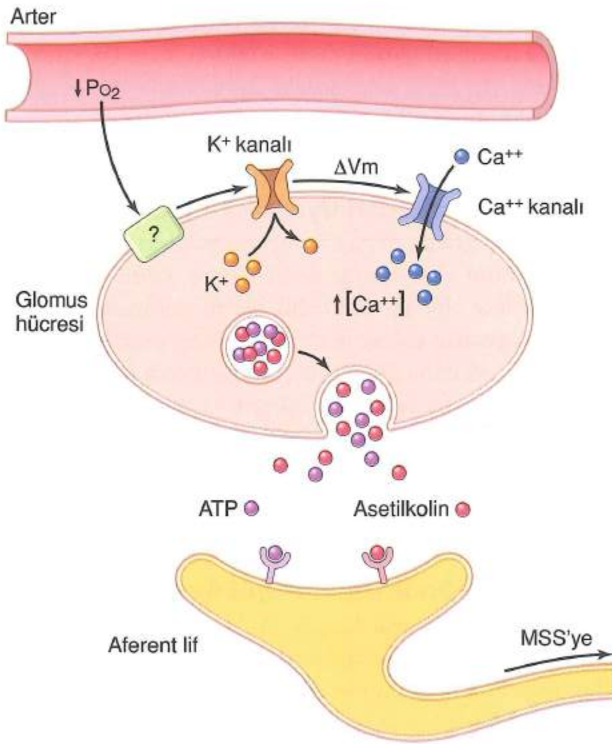
Arteryel Oksijen *Azalması* Kemoreseptörleri Uyarır. Arter kanında oksijen konsantrasyonu normal değerinin altına düştüğünde kemoreseptörler aşırı derecede uyarılırlar. Farklı düzeylerde *arter* Po_2'sinin karotis cisimciğinden başlayan sinir uyarısının frekansı üzerine etkisi **Şekil 42-5**'te gösterilmiştir. Uyarı hızının, hemoglobinin oksijenle doygunluğunun hızla azaldığı arter Po_2'sinin 60 ile 30 mm Hg arası sınırlardaki değişikliklerine özellikle duyarlı olduğuna dikkat ediniz.

Karbondioksit ve Hidrojen İyon Konsantrasyonu *Artması* Kemoreseptörleri Uyarır. CO_2 veya hidrojen iyon konsantrasyonunda artma kemoreseptörleri uyarır ve bu yolla solunum aktivitesini dolaylı bir şekilde artırır. Bununla birlikte, bu iki faktörün bizzat solunum merkezi üzerine doğrudan etkisi, kemoreseptörler aracılığıyla olan etkisinden çok daha güçlüdür (yaklaşık yedi kat daha güçlü). CO_2'in periferdeki ve merkezdeki etkileri arasındaki fark periferik kemoreseptörlerin uyarılmasının, merkezi uyarılmadan beş kat daha hızlı olmasıdır. Bu nedenle, periferik kemoreseptörler olasılıkla egzersizin başlangıcında CO_2'e karşı cevap hızını artırmada özellikle önemlidirler.

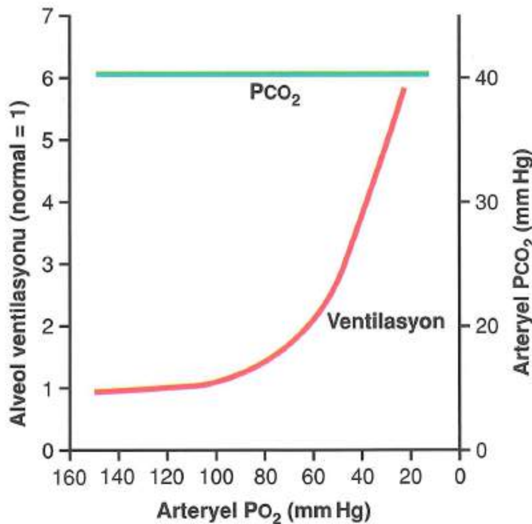
Oksijen Eksikliğinde Kemoreseptörlerin Uyarılmasının Temel Mekanizması. Düşük Po_2'nin aort ve karotis cisimciklerindeki sinir uçlarını nasıl uyardığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu cisimciklerin sinir uçları ile doğrudan veya dolaylı olarak sinaps yapan ve *glomus hücreleri* adı verilen bez hücrelerine benzer, çok sayıda karakteristik hücreleri bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, glomus hücrelerinin kemoreseptör olarak görev yapabileceğini ve sinir uçlarını uyarabileceğini öne sürmüştür (**Şekil 42-6**). Glomus hücreleri, kan Po_2'i belirgin olarak azaldığında inaktive olan O_2-duyarlı potasyum kanalları içerir. Potasyum kanallarının inaktivasyonu glomus hücrelerini depolarize ederek, voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının açılmasına ve hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun artmasına sebep olur. Kalsiyum iyonlarının artması merkezi sinir sistemine uyarıları götüren aferent sinirleri uyaran nörotransmiter serbestlenmesine sebep olur ve solunumu uyarır. Daha önceki çalışmalar dopamin veya asetilkolinin esas nörotransmiterler olduğunu öne sürmesine karşın yeni çalışmalar, hipoksi sırasında karotis cisimciklerindeki glomus hücrelerinden serbestlenen anahtar uyarıcı nörotransmiterin adenozin trifosfat olabileceğini öne sürmektedir.

Arterde CO_2 ve Hidrojen İyon Konsantrasyonları Normal Düzeyde İken Düşük Arter Po_2'sinin Alveol Ventilasyonunu Uyarıcı Etkisi

Şekil 42-7, Pco_2 ve hidrojen iyon konsantrasyonları normal değerlerinde sabit kaldığı sürece, düşük arter Po_2 değerinin alveol ventilasyonu üzerine etkisini göstermektedir. Başka bir deyişle, bu şekilde, sadece kemoreseptörler üzerine düşük oksijenin etkisiyle oluşan solunumsal uyarılma mevcuttur. Şekil, arter Po_2'sinin 100 mm Hg'dan daha yüksek değerlerde bulunduğu sürece solunum üzerine hemen hemen hiç etkisinin olmadığını göstermektedir. 100 mm Hg'dan daha düşük basınçlarda, örneğin arter Po_2 değeri 60 mm Hg'ya düştüğünde, solunum yaklaşık olarak



Şekil 42-6. Karotid cisimciği glomus hücresinde oksijen duyarlılığı. Po_2 60 mm Hg seviyelerine düştüğünde, potasyum kanalları kapanır, hücre depolarize olur, kalsiyum kanalları açılır ve sitoplazmada kalsiyum iyon konsantrasyonu artar. Bu durum uyarıları merkezi sinir sistem (MSS)'ine ileten aferent lifleri aktive eden nörotransmiter serbestlenmesine (en önemlisi ATP'dir) neden olur ve solunum uyarılır. Düşük Po_2'nin potasyum kanal aktivitesini hangi mekanizmalar ile etkilediği hala açık değildir. ΔVm zar voltajındaki değişim.



Şekil 42-7. Alttaki eğri, alveol ventilasyonu üzerine faklı düzeylerde arteryel Po_2'nin etkisini göstermektedir. Po_2 normal düzeyi olan 100 mm Hg'dan 20 mm Hg'ya düştüğünde solunumda altı kat artma meydana gelmektedir. Üstteki eğri, arteryel Pco_2'nin deney süresince sabit düzeyte tutulduğunu göstermektedir; pH da sabit tutulmuştur.

iki kat; çok düşük Po_2'lerde ise beş kat kadar artabilir. Bu koşullarda, düşük arter Po_2 değeri tahmin edileceği gibi solunum olaylarını şiddetli bir şekilde uyarır.

Po_2 60 ile 80 mm Hg arasında olduğunda, hipoksinin ventilasyon üzerine etkisi orta seviyededir. Bu nedenle, deniz seviyesinde sağlıklı insanlarda ventilasyonun düzenlenmesinden esas olarak Pco_2 ve hidrojen iyonları yanıtı sorumludur.

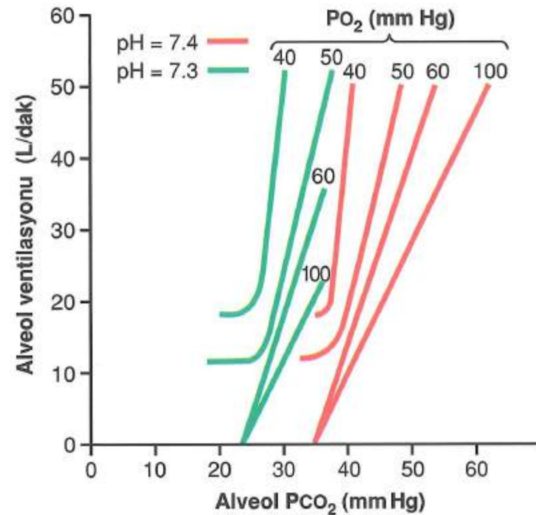
Kronik Olarak Düşük Oksijen Solunması Solunumu Daha Fazla Uyarır; "Aklimatizasyon" Olayı

Dağcılar, saatlerce değil de günlerce sürecek şekilde yavaş olarak dağa çıktıklarında, atmosferdeki çok daha düşük oksijen konsantrasyonlarına, hızlı olarak çıktıkları zamankinden daha fazla dayanabildiklerini gözlemişlerdir. Buna *aklimatizasyon* denir.

Aklimatizasyonun nedeni, beyin sapındaki solunum merkezinin 2-3 gün içinde arteryel Pco_2 ve hidrojen iyonları değişikliklerine karşı duyarlığının beşte dördünü kaybetmesidir. Normal koşullarda, CO_2'in azalması solunumu inhibe eder. Oysa bu durumda böyle bir etki görülmez ve oksijen azalması, akut oksijen azalmasına oranla alveol ventilasyonunu çok daha fazla artırır. Düşük oksijene akut olarak maruz kalındığında solunumda meydana gelmesi beklenen yüzde 70 artış yerine alveol ventilasyonu 2-3 günlük düşük oksijenden sonra çoğu kez yüzde 400-500 artar. Bu, dağcıya ilave oksijen için en büyük yardımı sağlar.

Pco_2, pH ve Po_2'nin Alveol Ventilasyonu Üzerine Birlikte Etkileri

Şekil 42-8, Po_2, Pco_2 ve pH gibi kimyasal faktörlerin birlikte alveol ventilasyonunu etkileme yolunu özetlemektedir. Bu şekli anlamak için, ilk önce dört kırmızı eğriye



Şekil 42-8. Pco_2, Po_2 ve pH'nın alveol ventilasyonu üzerine ortak etkilerini gösteren çizim. *(Cunningham DJC ve Lloyd BB tarafından sunulan verilere göre çizilmiştir. The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1963).*

dikkat ediniz. Bu eğriler 40 mm Hg, 50 mm Hg, 60 mm Hg ve 100 mm Hg gibi farklı arteryel Po_2 seviyelerinde kaydedilmiştir. Bu eğrilerin her biri için, Pco_2 düşükten yüksek seviyelere değiştirilmiştir. Böylece, bu kırmızı eğriler "topluluğu" alveol Pco_2'si ve Po_2'sinin ventilasyon üzerine birlikte etkilerini açıklar.

Şimdi de yeşil eğrileri inceleyelim. Kırmızı eğriler kan pH'sı 7,4 iken yeşil eğriler ise pH 7,3 iken ölçülmüştür. Şimdi elimizde iki farklı pH değerinde, Pco_2, ve Po_2 'nin solunum üzerine birlikte etkilerini gösteren iki eğri grubu bulunmaktadır. Daha yüksek pH'larda şeklin sağına, daha düşük pH'larda şeklin soluna yerleştirilecek şekilde başka eğriler de çizebiliriz. Böylece, bu çizim kullanılarak, alveol Pco_2'si alveol Po_2'si ve arteryel pH'nın farklı kombinasyonlarında alveol ventilasyon düzeyi önceden hesaplanabilir.

EGZERSİZDE SOLUNUMUN DÜZENLENMESİ

Ağır egzersizde, O_2 tüketimi ve CO_2 yapımı 20 kat kadar artabilir. Yine **Şekil 42-9**'da gösterildiği gibi, sağlıklı bir sporcuda, alveol ventilasyonu oksijen metabolizmasının artma derecesine tamamen uygun biçimde artar. Bu yüzden, arteryel Po_2, Pco_2 ve pH *neredeyse tamamen normal* düzeyde kalır.

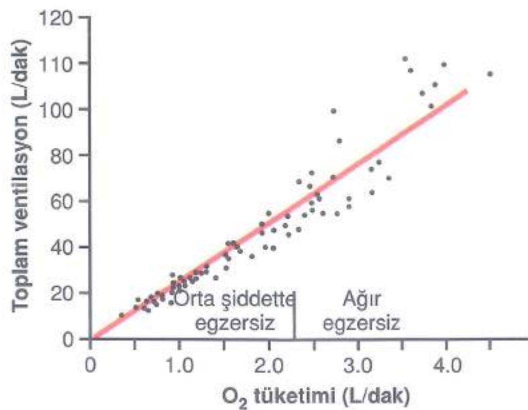
Egzersiz sırasında ventilasyonda artmaya neden olan faktörleri analiz ederken, egzersiz sırasındaki bu durum kanda CO_2 ve hidrojen iyonları artışına ve O_2'in düşüşüne bağlanabilir. Ancak, arteryel Pco_2, pH ve Po_2 ölçümleri genellikle anlamlı değişiklikler göstermez; bu yüzden bunların hiçbiri solunumu uyaracak değerlere ulaşmazlar. Bu durumda şu soru sorulmalıdır: Egzersiz sırasında ventilasyonun şiddetle artması neye bağlıdır? En azından bir etkinin ağır bastığı söylenebilir. Beynin, kas kasılması için kaslara uyarılar gönderirken, aynı zamanda solunum merkezini uyarmak üzere beyin sapına da kollateral uyarılar gönderdiğine inanılmaktadır. Bu, egzersiz sırasında beyindeki üst merkezlerin beyin sapındaki vazomotor merkezi uyararak arter basıncını artırmasına benzemektedir.

Gerçekten, solunumdaki toplam artışın büyük bir bölümü, henüz kanda kimyasal değişiklikler oluşmadan, egzersizin hemen başlangıcında meydana gelir. Olasılıkla, solunumdaki artışın en önemli bölümü kas kasılmasını oluşturmak üzere vücut kaslarına giden sinyallerle eşzamanlı olarak beyin sapı solunum merkezlerine doğrudan iletilen sinirsel sinyallerden kaynaklanır.

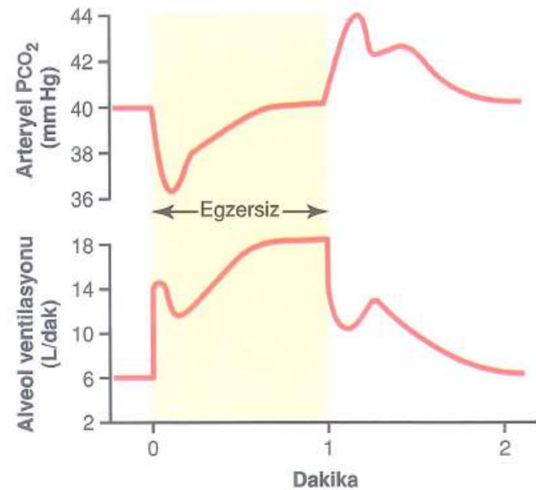
Egzersiz Süresince Solunumun Düzenlenmesinde Sinirsel ve Kimyasal Faktörler Arasındaki İlişkiler.

Bir kişi egzersiz yaptığı zaman genellikle sinirsel faktörler, solunum merkezini hemen hemen egzersiz için gerekli olan fazla O_2 ihtiyacını karşılamaya ve fazla CO_2'i atmaya yetecek düzeyde uyarır. Bununla birlikte, nadiren sinirsel uyarılar solunum merkezini uyarmada çok kuvvetli veya çok zayıf kalabilir. İşte, o zaman kimyasal faktörler, O_2, CO_2 ve vücut sıvılarındaki hidrojen iyon konsantrasyonunu normal düzeyde tutabilmek için solunumdaki son düzenlenmeyi yapmada önemli bir rol oynarlar.

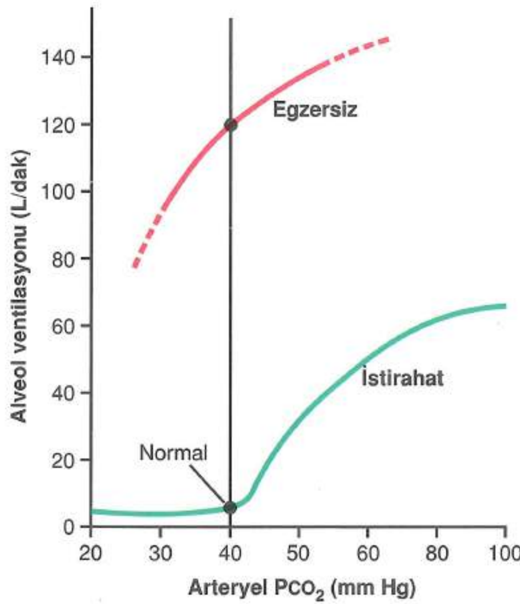
Bu etki **Şekil 42-10**'da gösterilmiştir. Burada alttaki eğri bir dakikalık egzersiz dönemi süresince alveol ventilasyonundaki değişiklikleri, üstteki eğri arteryel Pco_2 değişiklerini göstermektedir. Egzersiz başladığı sırada alveol ventilasyonundaki ilk artışın arteryel Pco_2'deki artışla aynı anda olmadığına dikkat ediniz. Aslında, ventilasyondaki bu artış genellikle arteryel Pco_2'yi, şekilde görüldüğü gibi, normalin altına *azaltır*. Egzersiz başladığında kan CO_2'inin ventilasyonla atılmasının nedeni, beynin solunumu "beklenen" şekilde uyarmasıdır. Böylece, ihtiyaç



Şekil 42-9. Egzersizin oksijen tüketimi ve ventilasyon hızı üzerine etkisi. *(J.S. Gray'den: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Illionois, Charles C Thomas, 1950).*



Şekil 42-10. Bir dakikalık egzersiz dönemi sırasında ve egzersizden sonra alveol ventilasyonu (*alttaki eğri*) ve arteryel Pco_2 (*üstteki eğri*) değişiklikleri. *(Köpeklerdeki bulgulardan insan için hesaplanmıştır. Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972).*



Şekil 42-11. Atlette maksimal egzersizin arteryel Pco_2-ventilasyon cevap eğrisini, normal düzeyden çok daha yüksek düzeye kaydırması. Kaymanın nörojenik faktörlerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kaymanın nörojenik faktörlerle oluştuğuna inanılmaktadır ve hem dinlenim hem de egzersiz sırasında arteryel Pco_2'nin hemen hemen tam olarak normal 40 mm Hg'da kalmasını sağlayan miktardadır.

doğmadan önce fazladan alveol ventilasyonu sağlanır. Ancak yaklaşık 30-40 saniye sonra, aktif kaslardan kana geçen CO_2 miktarı, artmış ventilasyon düzeyi ile dengelenir. Böylece, arteryel Pco_2 şekilde görüldüğü gibi egzersiz döneminin birinci dakikasının sonuna doğru normale döner.

Şekil 42-11, egzersizde solunumun kontrolünü, bu defa daha nicel olarak, diğer bir yoldan özetlemektedir. Şekilde alttaki eğri, dinlenme esnasında alveol ventilasyonu üzerine farklı düzeylerdeki arteryel Pco_2'nin etkisini göstermektedir. Üstteki eğri ise, ağır egzersiz süresince, solunum merkezinden gelen nörojenik uyarının oluşturduğu yaklaşık kaymayı göstermektedir. İki eğrinin üzerindeki işaretli noktalar, önce dinlenme durumunda ve sonra da egzersizde Pco_2'yi işaret etmektedir. Her iki örnekte de Pco_2'nin 40 mm Hg'lık normal düzeylerde olduğuna dikkat ediniz. Diğer bir deyişle, nörojenik faktör eğriyi yaklaşık 20 kat yukarı doğru kaydırır. Böylece ventilasyon, CO_2 serbestlenme hızını karşılayarak, arteryel Pco_2'yi normal değerlerine yakın düzeyde tutar. **Şekil 42-11**'de üstteki eğri, egzersiz süresince, arteryel Pco_2 40 mm Hg'lık normal değerini aşacak olursa bunun ventilasyon üzerine uyarıcı etki ettiğini ve 40 mm Hg'nın altına düşen Pco_2 değerlerinin de baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir.

Egzersizde Ventilasyonun Nörojenik Kontrolü Kısmen Öğrenilmiş Bir Yanıt Olabilir. Birçok deney, beynin egzersiz süresince ventilasyon yanıtı eğrisini kaydırma yeteneğinin, **Şekil 42-11**'de gösterildiği gibi, en azından kısmen, *öğrenilmiş* bir yanıt olduğunu düşündürmektedir. Tekrarlayan egzersizlerle beyin, kanda Pco_2'yi normal düzeylerde tutmak için gereken uygun sinyal miktarını daha kolay sağlamaktadır. Beyin korteksini bloke eden deneyler, aynı zamanda öğrenme cevaplarını da engellediği için, bu öğrenilmiş solunum kontrolünde korteksin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Solunumu Etkileyen Diğer Faktörler

Solunumun İstemli Kontrolü. Buraya kadar, solunumun kontrolünde istemsiz sistemi tartıştık. Buna rağmen hepimiz biliyoruz ki, kısa süreler için solunum istemli olarak kontrol edilebilir ve kişi kanda Po_2, Pco_2 ve pH'da ciddi düzensizlikler oluşturabilecek boyutta hiperventilasyon veya hipoventilasyon yapabilir.

Hava Yollarındaki İrritan Reseptörlerin Etkisi. Trakea, bronşlar ve bronşiyollerin epiteli, solunum yollarına giren bazı iritanlarla uyarılan *ve pulmoner iritan reseptörler* denilen duysal sinir sonlanmalarına sahiptir. Bu reseptörler Bölüm 40'da tartışıldığı gibi, öksürük ve aksırığa sebep olur. Bunlar, aynı zamanda, olasılıkla astım ve amfizem gibi hastalıklarda, bronş daralmasından sorumludurlar.

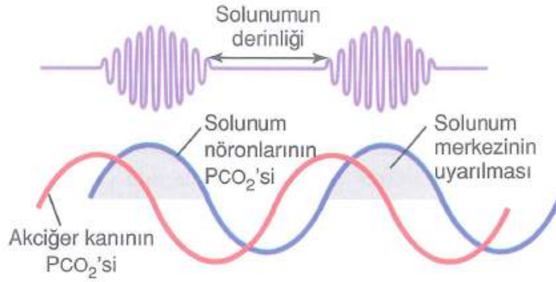
Akciğer "J Reseptörlerinin" İşlevi. Az miktarda duysal sinir sonlanması, alveol duvarlarında pulmoner kapillerlere *yakın olarak* yerleşmiştir, bu nedenle bunlara *"J* reseptörleri" denir. Bu reseptörler özellikle pulmoner kapillerler kanla genişlediği zaman veya konjestif kalp yetersizliği gibi durumlarda görülen pulmoner ödem oluştuğunda uyarılır. J reseptörlerinin işlevsel rolleri bilinmemesine rağmen, bunların uyarılması, kişiye dispne hissi verebilir.

Beyin Ödemi Solunum Merkezini Baskılar. Solunum merkezinin aktivitesi, beyin sarsıntısı sonucu oluşan akut beyin ödemi ile baskılanabilir veya inaktive olabilir. Örneğin, baş sert bir cisme çarptığında, hasarlanmış beyin dokusunda ödem gelişir; serebral arterlere bası olur. Sonuçta, serebral kan dolaşımı kısmen engellenir.

Beyin ödeminden kaynaklanan solunum depresyonu bazen mannitol çözeltisi gibi hipertonik çözeltilerin intravenöz enjeksiyonu ile geçici olarak azaltılabilir. Bu çözeltiler, beyindeki sıvının bir kısmını ozmotik yollarla uzaklaştırır ve kafa içi basıncını azaltarak, birkaç dakika içinde bazen solunumun geri dönmesini sağlarlar.

Anestezi. Solunum durmasının ve solunum depresyonunun belki de en yaygın nedeni, anestetikler veya narkotiklerin aşırı dozda kullanımıdır. Örneğin, sodyum pentobarbital, halotan gibi diğer anestetiklere göre, solunum merkezini daha fazla baskılar. Bir zamanlar, morfin bir anestetik olarak kullanılmıştı. Ancak, şimdi bu ilaç sadece anestetiklere ek olarak kullanılmaktadır. Çünkü, solunum merkezini büyük oranda baskıladığı halde, serebral korteksi anesteziye sokma özelliği azdır.

Periyodik Solunum. *Periyodik solunum* denilen solunum bozukluğu, bazı hastalık durumlarında görülür. Kişi kısa bir süre için derin soluk alır ve sonra solunum yavaşlar, bazen bir süre için tamamen durur. Döngü böylece devam



Şekil 42-12. Cheyne-Stokes solunumu. Pulmoner kanda Pco_2'daki değişimler (*kırmızı çizgi*) ve solunum merkezindeki sıvıda Pco_2'nin gecikmiş değişimleri (*mavi çizgi*) gösterilmektedir

eder. Periyodik solunumun bir tipi, **Şekil 42-12**'de gösterildiği gibi, yaklaşık her 40-60 saniye arasında tekrarlayan solunumdaki yavaş artma ve azalmalarla tanımlanan *Cheyne-Stokes solunumudur.*

Cheyne-Stokes Solunumunun Temel Mekanizması. Cheyne-Stokes solunumunun ana sebebi şudur: Bir kişi aşırı miktarda soluduğu zaman, pulmoner kandan çok fazla CO_2 atar ve aynı zamanda kan O_2'ini artırır. Pulmoner kanın beyne ulaşıp aşırı ventilasyonu baskılaması için birkaç saniye süre geçer. Bu süre içinde, kişi fazladan birkaç saniye daha aşırı ventilasyon yapar. Bundan dolayı, aşırı ventile edilen kan solunum merkezine ulaştığında solunum merkezinin çok fazla baskılanmasına neden olur. Daha sonra, döngünün tersi başlar. Yani, alveolde CO_2 artar ve O_2 azalır. Ardından tekrar, beynin yeni değişikliklere yanıt vermesinden önce birkaç saniye geçer. Beyin, yanıt verdiği zaman, kişi bir kez daha derin nefes alır ve döngü tekrar eder.

Cheyne-Stokes solunumunun esas nedeni herkeste oluşabilir. Ancak, normal koşullarda, bu mekanizma büyük oranda "baskılanmıştır". Yani, kanın ve solunum merkezi kontrol bölgelerinin sıvıları büyük miktarlarda çözünmüş ve kimyasal olarak bağlanmış CO_2 ile O_2'e sahiptir. Dolayısıyla, normal olarak, akciğerler, fazladan CO_2 oluşturarak veya O_2 azalmasına yol açarak birkaç saniye içinde periyodik solunumun bir sonraki döngüsünü ortaya çıkaramaz. Fakat iki ayrı koşul altında baskılayıcı faktörlerin etkisinin azaldığı ve Cheyne-Stokes solunumunun meydana geldiği düşünülmektedir.

1. *Akciğerlerden beyne kan taşınmasında uzun bir gecikme* olduğu zaman, alveollerde CO_2 ve O_2'deki değişiklikler normalden saniyeler kadar uzun süre devam eder. Bu koşullar altında, alveollerin ve pulmoner kanın bu gazları depolama kapasitesi aşılır; birkaç saniye sonra periyodik solunum dürtüsü baskın hale gelir ve Cheyne-Stokes solunumu başlar. Bu tip Cheyne Stokes solunumu, sıklıkla *ciddi kalp yetmezliği* olan hastalarda görülür. Çünkü bu hastalarda kan akımı yavaşlamıştır ve bu nedenle, kan gazlarının akciğerlerden beyne taşınması gecikmiştir. Gerçekte, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu, aylarca bir ortaya çıkar, bir kaybolur.
2. Cheyne-Stokes solunumunun ikinci bir nedeni, solunum kontrol bölgelerinde *artan negatif geribildirim kazancıdır.* Bunun anlamı, kandaki CO_2 veya O_2 değişiminin ventilasyonda normale göre daha büyük değişmeye yol açmasıdır. Örneğin, Pco_2, 3 mm Hg yükseldiği zaman, ventilasyonda normalde görülen 2-3 kat artış yerine, aynı 3 mm Hg artış ventilasyonu 10-20 kat artırır. Bu durumda, beynin periyodik solunum için geribildirime olan yatkınlığı, akciğerler ve beyin arasında kan akımında ilave bir gecikme olmadan Cheyne-Stokes solunumunu oluşturacak şekilde kuvvetlenir. Bu tip Cheyne-Stokes solunumu, esasen *beyindeki solunum merkezlerinde hasar* olan hastalarda görülür. Beyin hasarı, solunum uyarısını birkaç saniye için tamamıyla baskılar; sonra kan CO_2'indeki artış büyük bir kuvvetle bunu geriye döndürür. Bu tip Cheyne-Stokes solunumu, sıklıkla beyinde işlev bozukluğunun ölüme doğru gittiğinin habercisidir.

Cheyne-Stokes solunumu süresince, pulmoner ve solunum merkezi, Pco_2 değişikliklerinin tipik kayıtları, **Şekil 42-12**'de gösterilmiştir. Pulmoner kan Pco_2 değişikliklerinin, solunum nöronlarındaki Pco_2 değişikliklerinin öncesinden etkilendiğine dikkat ediniz. Solunumun derinliği, ventilasyonun meydana geldiği pulmoner kandaki Pco_2 ile değil, beyindeki Pco_2, ile uyuşmaktadır.

Uyku Apnesi

Apne terimi spontan solunumun yokluğu demektir. Apneler bazen normal uyku sırasında meydana gelir, fakat *uyku apneli* kişilerde, apne süresi ve sıklığı çok artmıştır. Bu kişilerde her gece 10 saniye veya daha uzun süren apneler 300 ile 500 kere tekrarlar. Uyku apneleri, üst solunum yollarının özellikle farinksin tıkanmasıyla veya merkezi sinir sisteminin solunumsal işlevinin bozulmasıyla meydana gelebilir.

Obstrüktif Uyku Apnesi Üst Solunum Yolunun Tıkanması ile Oluşur. Normalde farinks kasları, inspirasyon sırasında akciğerlere hava akımını sağlayan geçişi açık tutar. Uyku sırasında bu kaslar genellikle gevşektir; fakat solunum yolu yeterli hava akımı olacak kadar açık tutulur. Bazı kişilerde, bu kısım özellikle dardır ve uyku sırasında bu kasların gevşemesi farinksin tamamen kapanmasına ve akciğerlere hava geçişinin engellenmesine neden olur.

Uyku apneli kişilerde, uykuya daldıktan hemen sonra, gürültülü *horlama* ve *sıkıntılı solunum* oluşur. Horlama çoğu kez ilerler ve daha gürültülü hale gelir ve solunum daha sonra apne denilen uzun sessiz bir dönemle kesilir. Bu apne dönemleri Po_2'de anlamlı azalmaya ve Pco_2'de artmaya neden olur ve bunun sonunda solunum uyarılır. Böylece horlama ve tekrarlanan apne dönemlerini takiben solunum gürültülü ve hıçkırık şeklinde aniden başlar. Apne dönemleri ve sıkıntılı solunum gece süresince yüzlerce kere tekrarlanır ve parçalanmış, rahatsız uyku ile sonuçlanır. Bu nedenle, uyku apneli hastalarda genellikle gün boyunca aşırı *uyuklama* hali görülür. Bu hastalarda ayrıca, sempatik aktivite artışı, kalp hızında artış, pulmoner ve sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde önemli oranda artma gibi bozukluklar oluşur.

Obstrüktif uyku apnesi, farinksin yumuşak dokularında yağ birikiminde artma veya boyunda aşırı yağ kütlesi nede-

niyle basık farinksli olan yaşlı ve şişman kişilerde çok yaygın olarak meydana gelir. Az sayıda kişide uyku apnesi nazal obstrüksiyon, dilin büyük olması, bademciklerin büyümesi veya inspirasyonda akciğerlere hava akımına direnci artıran belirli damak şekilleri ile ilişkili olabilir. Obstrüktif uyku apnesinde en sık tedavi şekilleri şunlardır; (1) Boğazın arkasındaki fazla yağ dokusunun cerrahi olarak çıkarılması (*uvulopalatofaringoplasti* adı verilen işlem), büyüyen bademciklerin ve lenf bezlerinin çıkarılması veya uyku sırasında daralan hava yolunu havanın geçiş yolundan çıkarmak için trakeada kesi yapılması (trakeostomi) ve (2) *sürekli pozitif hava yolu basıncı ile nazal ventilasyon* (CPAP).

Solunum Kaslarına Gelen Sinirsel Uyarı Geçici Olarak Kaybolduğunda "Santral" Uyku Apnesi Meydana Gelir. Uyku apneli az sayıda kişide, solunum kaslarına merkezi sinir sisteminden gelen uyarı geçici olarak kesilir. *Solunumsal nöromüsküler yapılardaki anormallikler* veya *merkezi solunum merkezlerindeki hasar* uyku sırasında solunumun kesilmesine neden olabilen bozukluklardır. Santral uyku apneli hastaların istemli ventilasyonları yerinde olmasına rağmen, bu hastaların uyanıkken ventilasyonları azalmış olabilir. Solunum bozuklukları genellikle uyku sırasında daha kötüleşir, apnenin sıklığı artar. Po_2 azalması ve Pco_2 artması kritik bir düzeye ulaşınca solunum uyarılır. Bu geçici solunum düzensizliği uyku kalitesini bozar ve obstrüktif uyku apnesinde olduğu gibi kişi uyandığında kendini dinlenmemiş hisseder.

Birçok hastada, santral uyku apnesinin nedeni bilinmemekle birlikte, solunum düzensizlikleri, beyinde solunum merkezlerini tutan inmeler veya diğer bozukluklar nedeniyle solunum merkezlerinin CO_2 ve hidrojen iyonlarının uyarıcı etkilerine daha az yanıt vermesinden kaynaklanabilir. Bu hastalar sedatif veya narkotiklerin düşük dozlarına bile aşırı derecede duyarlıdırlar. Ayrıca bu hastalarda CO_2'nin uyarıcı etkisine solunum merkezlerinin duyarlılığı çok azdır. Solunum merkezlerini uyaran tedaviler bazen faydalı olabilir; fakat genellikle geceleri CPAP'lı ventilasyon gereklidir.

Bazı durumlarda, uyku apnesi obstrüktif ve santral mekanizmaların kombinasyonu ile meydana gelebilir. Bu "mikst" tip uyku apnesi bütün uyku apne vakalarının yaklaşık yüzde 15'i kadardır. Oysa "santral" uyku apnesi vakaların yüzde 1'inden daha azdır. Uyku apnesinin en yaygın nedeni üst havayolu obstrüksiyonudur.

Kaynaklar

Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR: Breathing and sleep at high altitude. Respir Physiol Neurobiol 188:233, 2013.

Babb TG: Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. Respir Physiol Neurobiol 189:364, 2013.

Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO_2 homeostasis, and breathing automaticity. J Appl Physiol 105: 404, 2008.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? Brain Res 1511: 126, 2013.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA: Central respiratory chemoreception. J Comp Neurol 518:3883, 2010.

Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. News Physiol Sci 18:23, 2003.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A: Adult obstructive sleep apnoea. Lancet 383:736, 2014.

Konecny T, Kara T, Somers VK: Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. Hypertension 63:203, 2014.

Nurse CA, Piskuric NA: Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors. Semin Cell Dev Biol 24:22, 2013.

Plataki M, Sands SA, Malhotra A: Clinical consequences of altered chemoreflex control. Respir Physiol Neurobiol 189:354, 2013.

Prabhakar NR: Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. J Physiol 591:2245, 2013.

Ramirez JM, Doi A, Garcia AJ 3rd, et al: The cellular building blocks of breathing. Compr Physiol 2:2683, 2012.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK: Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. Chest 137:711, 2010.

Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants. J Appl Physiol 104:1828, 2008.



Solunum Yetersizliği—Patofizyolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi

Solunum sistemi hastalıklarının çoğunun tanı ve tedavisi, büyük ölçüde solunum ve gaz değişiminin temel fizyolojik prensiplerinin anlaşılmasına bağlıdır. Solunum sistemi hastalıklarının bazıları ventilasyon yetersizliğinden kaynaklanırken, diğerleri pulmoner zardan difüzyon bozukluklarından veya gazların akciğerler ve dokular arasında anormal kan taşınmasından kaynaklanır. Bu hastalıkların her birinde tedavi, çoğu kez o kadar farklıdır ki, basitçe bir "solunum yetersizliği" tanısı koymak tatmin edici değildir.

SOLUNUM ANORMALLİKLERİNİ İNCELEMEDE KULLANILAN FAYDALI YÖNTEMLER

Daha önceki birkaç bölümde, solunum anormalliklerini araştırmada kullanılan vital kapasite, soluk havası, fonksiyonel rezidüel kapasite, ölü boşluk, fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk ölçümleri gibi bir dizi yöntemi tartıştık. Bu rutin ölçümler, klinikte akciğer fizyologlarının kullandığı yöntemlerin ancak bir bölümüdür. Diğer bazı yöntemler bu bölümde tanımlanmıştır.

KAN GAZLARI VE KAN pH'SININ İNCELENMESİ

Kanın parsiyel oksijen basıncı (Po_2), karbondioksit basıncı (Pco_2) ve pH ölçümleri akciğer fonksiyonlarını incelemede kullanılan en önemli testler arasında yer alır. Akut solunum sıkıntısı ya da akut asit-baz dengesi bozukluklarında uygun tedavinin seçilmesi için, bu ölçümlerin hızla yapılması önemlidir. Bu ölçümlerin birkaç dakika içinde ve birkaç damla kanla yapılmasını sağlayan basit ve hızlı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

Kan pH'sının Belirlenmesi. Kan pH'sı kimya laboratuvarlarında genellikle bir cam pH elektrodu kullanılarak ölçülür. Bu amaçla, minyatür cam elektrodlar kullanılır. Cam elektrotta oluşan voltaj pH'nın doğrudan ölçümüdür ve bu genellikle ya bir voltmetrede okunur veya kaydedilir.

Kan CO_2'sinin Belirlenmesi. Cam elektrotlu bir pH metre kan CO_2 değerini belirlemede de kullanılabilir: Zayıf sodyum bikarbonat çözeltisi CO_2'ye maruz bırakıldığı zaman bir denge oluşuncaya kadar karbondioksit sıvıda erir. Bu denge durumunda çözeltinin pH'sı Bölüm 31'de açıklanan Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre, CO_2 ve bikarbonat iyon konsantrasyonlarının bir fonksiyonudur. Buna göre:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Kan CO_2'sini ölçmek için cam elektrot kullanıldığında, kullanılacak olan minyatür cam elektrodun etrafı ince plastik bir zar ile sarılır ve elektrot ile plastik zar arasındaki boşluğa da konsantrasyonu bilinen bir sodyum bikarbonat eriyiği konur. Daha sonra, plastik zarın dış yüzeyinin, CO_2 düzeyi ölçülecek olan kan ile temas etmesi sağlanır. Bu durumda kanda bulunan karbondioksit zardan bikarbonat eriyiğine doğru difüze olur. Bu ölçümün yapılabilmesi için sadece bir veya birkaç damla kan gereklidir. Daha sonra pH cam elektrotla ölçülür ve yukarıdaki formül kullanılarak CO_2 hesaplanır.

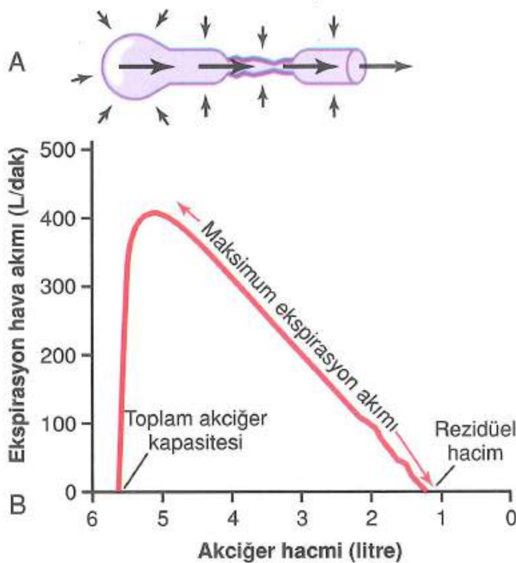
Kan PO_2'sinin Belirlenmesi. Bir sıvıdaki oksijen konsantrasyonu *polarografi* tekniği ile ölçülebilir. Elektrik akımı, küçük bir negatif elektrot ile çözelti arasından geçer. Eğer elektrottaki voltaj, çözeltideki voltajdan -0,6 volttan daha fazla ise, O_2 elektrodun üzerinde toplanacaktır. Ayrıca elektrottan geçen akımın hızı oksijen konsantrasyonu ile (ve dolayısıyla Po_2 ile de) doğru orantılıdır. Pratikte yüzeyi yaklaşık 1 mm^2 olan negatif platin elektrot kullanılır. Bu elektrot, oksijenin difüzyonuna izin veren, fakat elektrodu "olumsuz etkileyebilecek" protein ve diğer maddelerin difüzyonunu engelleyen ince bir plastik zarla kandan ayrılmıştır.

Genellikle pH, CO_2 ve Po_2, ölçümü yapan aletler aynı cihaz içine yerleştirilmiştir ve bütün bu ölçümler bir dakika gibi kısa bir zamanda tek bir damla kan örneğinde yapılabilir. Böylece, kan gazları ve pH'daki değişimler hasta başında neredeyse her an izlenebilir.

MAKSİMUM EKSPİRASYON AKIMININ ÖLÇÜLMESİ

Birçok solunum sistemi hastalığında, özellikle astımda, ekspirasyon sırasında daha fazla olmak üzere hava akımına karşı direnç çok artar ve bazen çok fazla solunum güçlüğüne sebep olur. Bu, aşağıdaki gibi tanımlanabilen *maksimum ekspirasyon akımı* kavramını gündeme getirir. Kişi zorlu bir ekspirasyon yaptığı zaman, ekspirasyon hava akımı, çok fazla ilave güçle bile artırılamayacak bir maksimuma erişir. Bu, maksimum ekspirasyon akımıdır. Maksimum ekspirasyon akımı, akciğerler büyük bir hacimde hava ile dolu olduğu zaman, akciğerlerin hemen hemen boş olduğu duruma kıyasla çok daha büyüktür. Bu ilkeler **Şekil 43-1** incelendiğinde anlaşılabilir.

Şekil 43-1*A*, göğüs kafesinin sıkışmasıyla alveollerin dışına ve hava yollarına uygulanan artmış basıncın etkisini göstermektedir. Oklar, alveol ve bronşiyollerin her ikisine de dıştan aynı basıncın uygulandığını işaret etmektedir. Bu basınç sadece havanın alveollerden bronşiyollere itilmesine değil, aynı zamanda bronşiyollerin kollabe olmasına da yöneliktir, bu da havanın dışa doğru hareketine engel olur. Bronşiyoller hemen tamamen kollabe olduğunda, ekspirasyonun daha fazla zorlanması, alveol basıncını daha fazla artırabilir, fakat aynı zamanda bronşiyollerin kollapsını ve hava direncini de eşit miktarda artırır, böylece akımda daha fazla artışa engel olur. Sonuç olarak, ekspirasyon gücünün kritik bir değerinden sonra maksimum ekspirasyon akımına erişilmiş olur.



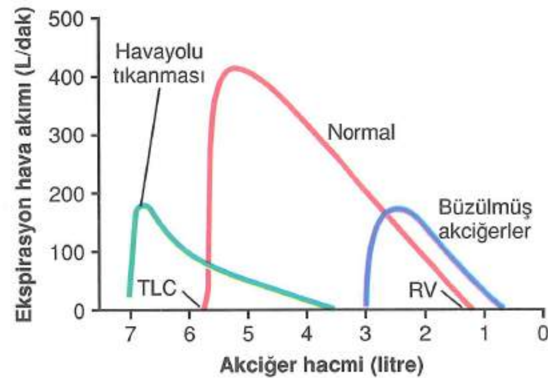
Şekil 43-1. A, Maksimum zorlu ekspirasyon esnasında solunum yollarının kollapsı ekspirasyon akım hızını kısıtlayan bir etkidir. **B,** Akciğer hacminin maksimum ekspirasyon hava akımına etkisi. Akciğer hacmi azalırken maksimum ekspirasyon hava akımının azaldığı gösterilmektedir.

Şekil 43-1*B*, akciğer kollapsının (ve dolayısıyla bronşiyol kollapsının da) farklı evrelerinin maksimum ekspirasyon akımına etkisini göstermektedir. Eğrinin bu bölümünde, tüm akciğer hacimlerindeki maksimum ekspirasyon akımı verilmiştir. Bu eğrinin kaydı için sağlıklı bir kişi mümkün olduğunca fazla havayı içine aldıktan sonra daha fazla hava çıkaramayacağı noktaya kadar güçlü bir ekspirasyon yapar. Kişinin hızla 400 L/dak'dan fazla bir *maksimum ekspirasyon hava akımına* eriştiğine dikkat ediniz. Bundan sonra kişi ne kadar zorlasa da erişebileceği maksimum akım sabit kalır.

Akciğer hacmi küçüldükçe, maksimum ekspirasyon akım hızının da azaldığına dikkat ediniz. Bunun başlıca nedeni genişlemiş akciğerde bronş ve bronşiyollerin dıştan akciğer dokularının esnek elemanları tarafından çekilerek kısmen açık tutulmasıdır. Oysa akciğerler küçüldüğünde bu yapılar gevşer, bronş ve bronşiyoller dış basıncın etkisinde daha kolay kollabe olurlar, bu da giderek maksimum ekspirasyon akımını azaltır.

Maksimum Ekspirasyon Akım-Hacim Eğrisi Anormallikleri. **Şekil 43-2**, normal maksimum ekspirasyon akım-hacim eğrisini ve beraberinde iki tip akciğer hastalığında: büzülmüş akciğerler ve havayollarının kısmen tıkanmasında elde edilen akım-hacim eğrisini göstermektedir. *Büzülmüş akciğerde,* hem toplam akciğer kapasitesinin (TLC) hem de rezidüel hacmin (RV) azaldığına dikkat ediniz. Ayrıca akciğer normal maksimum hacme genişleyemediğinden en zorlu ekspirasyonda bile maksimum ekspirasyon akımı normal eğriye eşit bir yükselme gösteremez. Büzülmüş akciğer hastalıkları *tüberküloz* ve *silikozis* gibi akciğerin fibrotik hastalıklarını ve *kifoz, skolyoz ve fibrotik plörezi* gibi göğüs kafesini daraltan hastalıkları kapsar.

Hava yolu tıkanıklığı hastalıklarında, hava yollarının kapanma eğilimi ekspirasyon yapmak için göğüste ihtiyaç duyulan ekstra pozitif basınçla büyük ölçüde artırıldığı için genellikle ekspirasyon yapmak inspirasyon



Şekil 43-2. İki solunum anormalliğinin (büzülmüş akciğerler ve solunum yolları tıkanıklığı) maksimum ekspirasyon akım-hacim eğrisine etkisi. TLC, toplam akciğer kapasitesi, RV, rezidüel hacim.

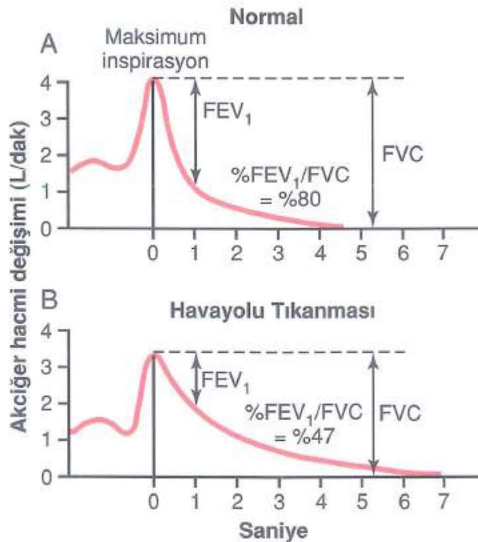
yapmaktan çok daha zordur. Bunun aksine, inspirasyonda meydana gelen ekstra negatif plevra basıncı hava yollarını "açıcı" bir etki yaptığından, aynı zamanda alveolleri de genişletir. Bu nedenle, hava kolayca akciğere girer fakat orada hapsedilir. Aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde, bu etki **Şekil 43-2**'de yeşil eğride gösterildiği gibi hem TLC'yi hem de RV'yi artırır. Ayrıca hava yollarının kapanması ve onların normal hava yollarından daha kolay kollabe olması nedeniyle maksimum ekspirasyon akım hızı çok azalır.

Ciddi hava yolu tıkanmasına neden olan klasik hastalık *astımdır. Amfizemin* bazı evrelerinde de ciddi havayolu tıkanması görülür.

ZORLU EKSPİRASYON VİTAL KAPASİTESİ VE ZORLU EKSPİRASYON HACMİ

Çok yararlı, aynı zamanda çok basit diğer bir klinik akciğer testi de bir spirometre ile *zorlu ekspirasyon vital kapasitesinin* (FVC) kaydıdır. **Şekil 43-3*A***'da akciğeri normal olan bir kişiden, **Şekil 43-3*B***'de kısmi havayolu tıkanması olan bir kişiden alınan kayıtlar görülmektedir. FVC'yi ölçerken, kişi ilk olarak TLC' ye kadar maksimum bir inspirasyon yapar, sonra da spirometreye maksimum ekspirasyon çabası ile olabildiğince hızlı ve tüm havayı verecek şekilde bir ekspirasyon yapar. Şekilde de gösterildiği gibi zamana karşı kaydedilen eğrinin aşağı inen kolunun tamamı, FVC'yi göstermektedir.

Şimdi (1) normal akciğerler ve (2) *kısmi* havayolu tıkanmasından elde edilen iki kayıt arasındaki farkı inceleyelim. FVC'lerin toplam hacim değişimleri çok farklı değildir. Bu, iki kişinin temel akciğer hacimlerinde orta derecede farklar olduğunu gösterir. Bununla birlikte, *bu kişilerin her bir saniyede özellikle ilk saniyede ekspirasyonla çıkarabildikleri hava miktarında büyük bir farklılık* vardır.



Şekil 43-3. Zorlu vital kapasite manevrası sırasında kayıtlar: ***A***, Sağlıklı bir kişide ve ***B***, kısmi havayolu tıkanması olan kişide (Hacim skalasında "sıfır" rezidüel hacimdir. FEV_1, ilk saniyede zorlu ekspirasyon hacmi; FVC, zorlu ekspirasyon vital kapasitesi

Bu nedenle, birinci saniyede kaydedilen zorlu ekspirasyon hacimleri (FEV_1) normal ile karşılaştırılır. Normal kişide (bkz. **Şekil 43-3*A***), birinci saniyede çıkarılan FVC'nin toplam FVC'ye oranı (FEV_1/%FVC) yüzde 80 kadardır. Bununla birlikte, **Şekil 43-3*B***'de havayolu tıkanması olan kişide bu değer yüzde 47'ye inmiştir. Ciddi havayolu tıkanmasının görüldüğü akut astımda bu değer yüzde 20'den daha aşağı düşebilir.

ÖZGÜL PULMONER ANORMALLİKLERİN PATOFİZYOLOJİSİ

KRONİK PULMONER AMFİZEM

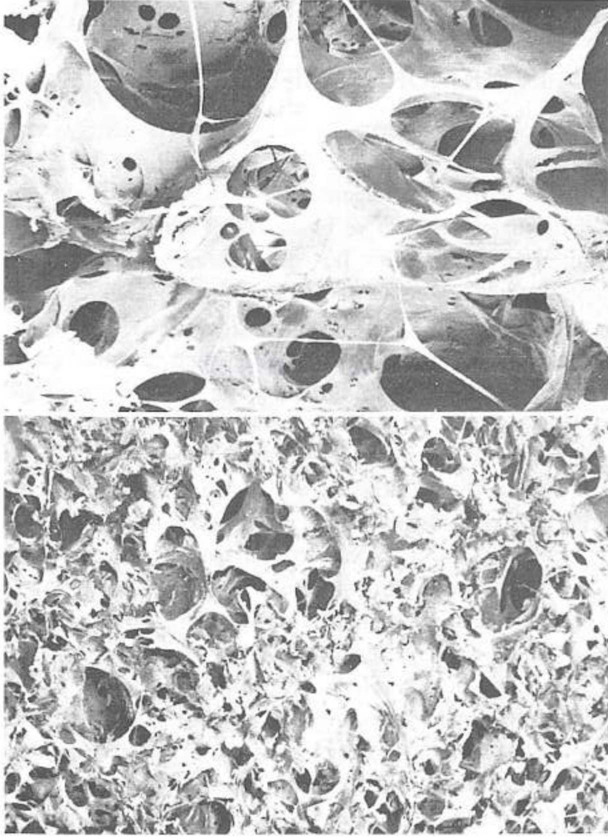
Pulmoner amfizem terimi genel anlamıyla akciğerlerde fazla hava anlamına gelir. Bununla birlikte, bu terim genellikle uzun yıllar sigara içmeye bağlı olarak akciğerlerin karmaşık tıkayıcı ve hasar verici süreçlerini tanımlamak için kullanılır. Bu durum aşağıda sıralanan, akciğerlerdeki ana patofizyolojik değişikliklerden kaynaklanır:

1. Bronş ve bronşiyolleri irite eden duman ya da başka maddelerin inhalasyonu ile gelişen *kronik enfeksiyon.* Kronik enfeksiyon havayollarının normal koruyucu mekanizmalarını ciddi şekilde bozar. Buna nikotinin etkisiyle solunum epiteli silyalarının kısmen paralize olması da dahildir. Sonuç olarak, müküs solunum yollarından kolayca atılamaz. Ayrıca, aşırı müküs salgılanmasının uyarılması durumu daha da kötüleştirir. Aynı zamanda, alveol makrofajlarinin inhibisyonu da enfeksiyonla savaşta bu hücrelerin etkinliklerini azaltır.
2. Enfeksiyon, aşırı müküs ve bronşiyol epitelinin inflamatuvar ödemi birlikte birçok küçük havayollarının *kronik tıkanmasına* neden olur.
3. Havayollarının tıkanması, özellikle ekspirasyonu zorlaştırarak *alveollerde havanın hapsolmasına* ve alveollerin aşırı gerilmesine yol açar. Bu durum akciğer enfeksiyonuyla birleştiğinde *alveol duvarlarında yüzde 50-80'e varan belirgin hasara neden olur.* Bu nedenle, amfizemli bir akciğerin son durumu **Şekil 43-4** *(üstte)* ve **43-5**'de gösterilmiştir.

Kronik amfizemin fizyolojik etkileri, hastalığın ciddiyetine ve akciğerin parankim hasarına karşı bronşiyoldeki tıkanmanın görece derecesine bağlı olarak değişkendir. Çeşitli anormallikler arasında aşağıdakiler sıralanabilir:

1. Bronşiyollerin tıkanması *hava yolu direncini* artırır ve solunum işinde büyük artışa sebep olur. Kişinin ekspirasyon sırasında bronşiyoller boyunca havayı hareket ettirmesi özellikle zorlaşır. Çünkü ekspirasyonda akciğerin dışındaki sıkıştırıcı basınç sadece alveolleri değil aynı zamanda bronşiyolleri de sıkıştırır, ekspirasyon sırasında bronşiyollerin direncinde daha fazla artışa yol açar.

2. Alveol duvarlarındaki belirgin kayıp, akciğerlerin *difüzyon kapasitesini* önemli ölçüde azaltarak, akciğerlerin kanı oksijenlendirme ve kandan Co_2'yi uzaklaştırma yeteneğini azaltır.
3. Akciğerin bazı kısımlarında tıkayıcı süreç diğer kısımlardan daha ileri derecededir. Böylece, akciğerin bazı kısımları daha iyi ventile edilirken bazı bölümlerinde ventilasyon zayıftır. Bu sıklıkla *aşırı derece de anormal ventilasyon-perfüzyon oranlarına* neden olur. Bazı kısımlarda çok düşük $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ile *(fizyolojik şant)* kanın gaz değişimi zayıflarken diğer kısımlarda çok yüksek $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *(fizyolojik ölü boşluk)*, ventilasyonun boşa gitmesine neden olur. Her iki etki aynı akciğerlerde gerçekleşir.
4. Alveol duvarlarının büyük bölümünün kaybı aynı zamanda içinden kan geçen pulmoner kapillerlerin sayısını da azaltır. Sonuç olarak, pulmoner damar direnci sıklıkla belirgin olarak artarak *pulmoner hipertansiyona* neden olur. Bu da sağ kalbin aşırı yüklenmesine ve sıklıkla sağ kalp yetmezliğine yol açar.



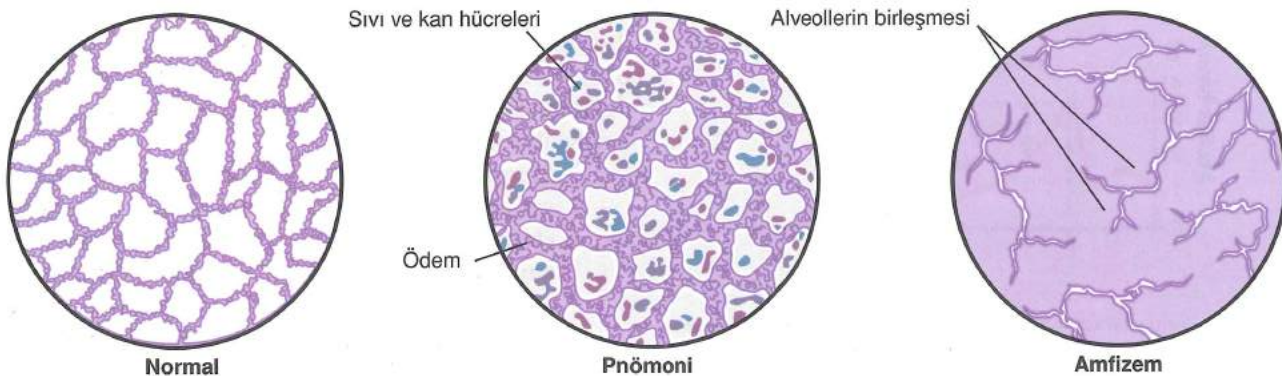
Şekil 43-4. Amfizemli akciğerin (*üstte*) normal akciğer ile (*altta*) karşılaştırılması. Amfizemde aşırı alveol hasarı gösterilmiştir. *(The Medical College of Wisconsin, Department of Anatomy, Patricia Delaney'in izniyle kullanılmıştır).*

Kronik amfizem genellikle uzun yıllar içinde yavaş ilerler. Birçok alveolün hipoventilasyonu ve alveol duvarlarının kaybından dolayı kişide hem hipoksi hem de hiperkapni gelişir. Bütün bu etkilerin net sonucu, sigara içmek uğruna ödenen yüksek bir ceza olarak ağır, uzun süreli, tahrip edici *hava açlığının* yıllarca devam ederek hipoksi ve hiperkapni ile ölüme götürmesidir.

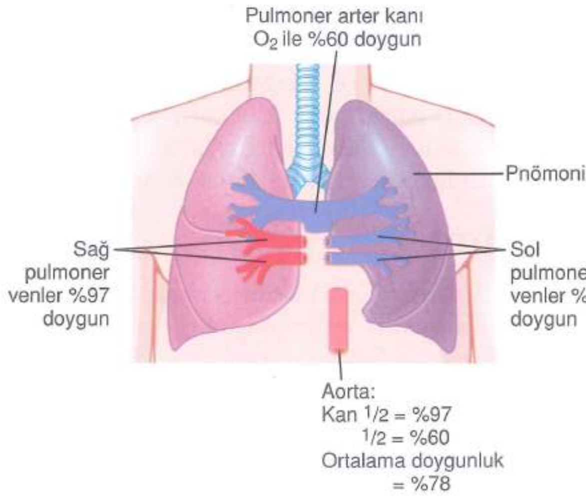
PNÖMONİ—AKCİĞER İNFLAMASYONU VE ALVEOLLERDE SIVI BİRİKİMİ

Pnömoni terimi, **Şekil 43-5**'de gösterildiği gibi, bazı ya da tüm alveollerin sıvı ve kan hücreleriyle dolduğu akciğerin inflamatuvar durumunu tanımlar. Pnömoninin en yaygın tipi sıklıkla *pnömokokların* sebep olduğu *bakteryel pnömonidir.* Bu hastalık alveolde enfeksiyonla başlar; pulmoner zar iltihaplı ve büyük ölçüde geçirgen hale gelerek sıvı hatta eritrosit ve lökositlerin kandan alveole sızmasına neden olur. Böylece, enfekte alveol giderek sıvı ve hücrelerle dolar ve bakteri veya virüslerin alveolden alveole geçmesiyle enfeksiyon yayılır. Sonuçta, akciğerlerin geniş bir alanı, bazen bütün loblar, hatta bir akciğerin tümünün sıvı ve hücre artıkları ile dolduğunu ifade eden "konsolide" hale gelir.

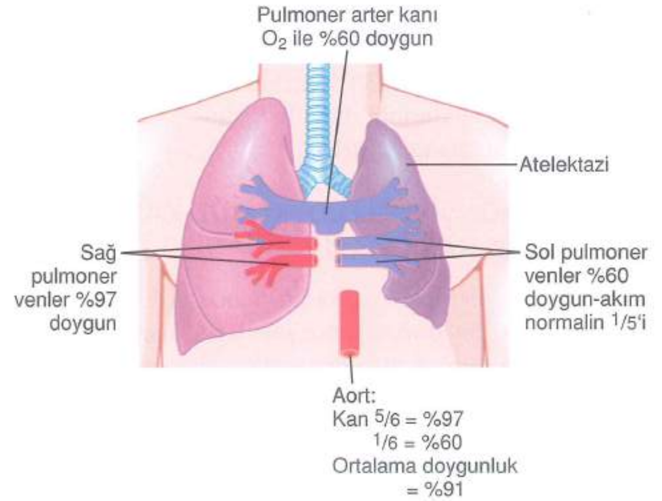
Pnömonisi olan kişilerde akciğerlerin gaz değişim işlevleri hastalığın farklı evrelerinde azalır. Erken evrelerde pnömoni süreci yalnızca bir akciğerle sınırlı olup, akciğer kan akımı normal olarak devam ederken alveol ventilasyonda azalma olabilir. Bu durum iki önemli



Şekil 43-5. Pnömoni ve amfizemde akciğerin alveol değişiklikleri.



Şekil 43-6. Pnömoninin pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner venler ile aorttaki yüzde oksijen (O_2) doygunluğuna etkisi.



Şekil 43-7. Atelektazinin aorttaki kanın oksijen (O_2) doygunluğuna etkisi.

pulmoner anormalliğe sebep olur; (1) solunum zarının toplam işlevsel yüzey alanında küçülme ve (2) ventilasyon perfüzyon oranında azalma. Her iki etki *hipoksemi* (kanda oksijen azlığı) ve *hiperkapniye* (kanda karbondioksit artışı) yol açar.

Şekil 43-6, pnömonide azalmış ventilasyon-perfüzyon oranının etkilerini göstermektedir. Kan havalanan akciğerden geçerken oksijen ile yüzde 97 oranında doygunluğa ulaşırken, havalanmayan akciğerde yaklaşık yüzde 60 doygunlukta kalır. Bu nedenle, sol kalbin aorta pompaladığı kanın ortalama doygunluğu yaklaşık yüzde 78 ile normalin çok altında olur.

ATELEKTAZİ—ALVEOLLERİN KOLLAPSI

Atelektazi alveollerin kollapsı anlamına gelir. Bir akciğerin bazı bölgelerinde veya tümünde meydana gelebilir. Genellikle iki nedenden kaynaklanır (1) hava yolunun tümüyle tıkanması ve (2) alveolleri kaplayan sıvıda sürfaktan eksikliği.

Hava Yolu Tıkanması Akciğer Kollapsına Neden Olur. Hava yolu tıkanması tipindeki atelektazi (1) çok sayıda küçük bronşun müküs ile blokajı ya da (2) bir ana bronşun geniş bir müküs tıkacı veya tümör gibi katı bir madde ile tıkanması sonucu ortaya çıkar. Tıkanmanın gerisinde hapsedilen hava, pulmoner kapillerlerde akan kan tarafından dakikalar veya saatler içinde emilir. Eğer akciğer dokusu yeterince esnek ise, bu alveollerin kolayca kollapsına yol açar. Bununla birlikte, eğer akciğer fibröz dokudan dolayı sertleşmişse kollabe olamaz, alveollerdeki havanın emilimi alveol içinde çok negatif bir basınç oluşturur. Öyle ki, sıvı pulmoner kapillerlerden alveollerin içine çekilir, bu da alveolün tamamen ödem sıvısıyla dolmasına neden olur. *Akciğerin yaygın kollapsı* olarak adlandırılan bu durum, hemen hemen daima bir akciğerin tümü atelektaziye uğradığı zaman görülür.

Bir akciğerin tümünün *yaygın kollapsının* (atelektazi) pulmoner işlevlere etkisi **Şekil 43-7'de** gösterilmiştir. Akciğer dokusunun kollapsı yalnız alveollerin kapanmasına neden olmaz, aynı zamanda kollabe akciğerin pulmoner damarlarında *kan akımına direnci* artırır. Bu direnç artışı kısmen akciğer kollapsından kaynaklanır. Çünkü, akciğerin hacmi küçüldükçe damarların üzerinde baskıya ve katlanmalara neden olur. Ek olarak kollabe alveollerdeki hipoksi, Bölüm 39'de açıklandığı gibi vazokonstriksiyonu daha da artırır.

Damar konstriksiyonu nedeniyle, atelektatik akciğerde kan akımı büyük ölçüde azalır. Neyse ki kanın büyük bir kısmı havalanan akciğere kaydığından gaz değişimi bozulmadan devam eder. **Şekil 43-7**'de gösterilen durumda kanın 5/6'sı havalanan akciğerden geçerken yalnızca 1/6'sı havalanmayan akciğerden geçer. Sonuç olarak, ventilasyon-perfüzyon oranı orta düzeyde değişir, böylece bir akciğerin tümünde ventilasyonun tam kaybına rağmen aort kanında oksijen doygunluğu hafif derecede azalır.

Akciğer Kollapsının Bir Nedeni Olarak "Sürfaktan" Eksikliği. Alveollerde *sürfaktanın* salgılanması ve işlevi Bölüm 38'de tartışılmıştır. Sürfaktan özel alveol epitel hücreleri tarafından alveollerin iç yüzeyini kaplayan sıvıya salgılanır. Sürfaktan alveollerin yüzey gerimini 2-10 kat azaltarak alveol kollapsını önlemede önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, çoğunlukla yeni doğan prematüre bebeklerde görülen *hiyalin zar hastalığı (sıkıntılı solunum sendromu* da denir) gibi bazı durumlarda alveoller tarafından salgılanan sürfaktan miktarı alveol sıvısının yüzey gerimini normalin birkaç katına çıkaracak şekilde

azalır. Bu durum bu bebeklerin akciğerlerinin kollabe olmaya veya sıvı ile dolmaya ciddi bir yatkınlık kazanmalarına neden olur. Bölüm 38'de açıklandığı gibi, bu bebeklerin çoğu akciğerlerinin büyük kısımları atelektaziye uğradığı için boğularak ölürler.

ASTIM—BRONŞİYOLLERDEKİ DÜZ KASLARIN SPAZMODİK KASILMASI

Astım bronşiyollerdeki düz kasların spastik kasılmasıyla karakterizedir. Bu durum, bronşiyollerin kısmen tıkanmasına ve solunumun aşırı derecede zorlaşmasına neden olur. İnsanlarda yüzde 3-5 oranında yaşamın herhangi bir döneminde meydana gelir.

Astımın genel nedeni bronşiyollerin havadaki yabancı maddelere karşı kontraktil aşırı duyarlığıdır. Astım, otuz yaşından daha genç hastaların yaklaşık yüzde 70'inde alerjik aşırı duyarlıktan özellikle bitki polenlerine duyarlıktan kaynaklanır. Daha yaşlı insanlarda ise sebebi hemen hemen her zaman havada bulunan alerjik olmayan iritanlara, örneğin dumandaki iritanlara karşı aşırı duyarlılıktır.

Tipik alerjik kişi anormal düzeyde IgE antikoru oluşturma eğilimindedir ve bu antikorlar Bölüm 35'de açıklandığı gibi özgül antijenleri ile reaksiyona girdiği zaman alerjik reaksiyonlara sebep olur. Astımlı kişilerde, bu antikorlar başlıca bronşiyoller ve küçük bronşlarla yakın ilişki gösteren akciğer interstisyumundaki *mast hücrelerine tutunurlar.* Astımlı kişi duyarlı olduğu poleni (buna karşı IgE antikorları geliştirmiştir) solunum yolu ile aldığı zaman polen mast hücresine tutunmuş antikorlarla reaksiyona girer ve mast hücrelerinden birçok farklı madde serbestlenmesine neden olur. Bunlar arasında (a) *histamin,* (b) *anafilaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi* (bu madde lökotrienlerin bir karışımıdır), (c) *eozinofilik kemotaktik faktör* ve (d) *bradikinin* bulunur. Bu faktörlerin birlikte etkisi, özellikle anafilaksinin yavaş reaksiyon veren maddesinin etkisi, (1) küçük bronşiyollerin çeperinde yerleşik ödemin yanı sıra bronşiyollerin lümenine koyu bir mükus salgılatmak ve (2) bronşiyollerin düz kaslarında spazm oluşturmaktır. Böylece solunum yollarının direnci çok artar.

Bu bölümde daha önce tartışıldığı gibi, astımlı kişilerde bronşiyollerin çapı ekspirasyon sırasında inspirasyona göre daha fazla küçülür. Bunun nedeni, ekspirasyon sırasında bronşiyollerin dış yüzünde oluşan basıya bağlı ortaya çıkan bronşiyol kollapsıdır. Astımlı akciğerin bronşiyolleri zaten kısmen kapalı olduğundan, dış basınçtan kaynaklanan ilave tıkanma özellikle ekspirasyon sırasında ciddi bir tıkanma oluşturur. Yani, astımlı kişi çoğu kez oldukça yeterli rahat inspirasyon yapabilir fakat ekspirasyonda büyük güçlükle karşılaşır. Klinik ölçümler, (1) maksimum ekspirasyon hızının çok azaldığını ve (2) zamanlı ekspirasyon hacminin azaldığını gösterir. Bu durum, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi dispne veya "hava açlığı" ile sonuçlanır.

Akciğerlerden ekspirasyon havasını çıkartmak zor olduğu için özellikle akut astım atakları sırasında *fonksiyonel rezidüel kapasite* ve akciğerin *rezidüel hacmi* çok artar. Yıllar sonra göğüs kafesi kalıcı olarak genişler, "fıçı göğüs" gelişir ve hem fonksiyonel rezidüel kapasite hem de akciğer rezidüel hacim kalıcı olarak artar.

TÜBERKÜLOZ

Tüberkülozda, tüberküloz basili akciğerlerde kendine özgü bir doku reaksiyonuna neden olur. Bu reaksiyonda (1) enfekte bölgeye makrofajların yayılımı ve (2) *tüberkül* oluşturmak için lezyonun etrafında fibröz doku tarafından "duvar örme" olayı yer almaktadır. Bu duvar örme süreci, akciğerlerde tüberküloz basilinin daha fazla yayılmasını sınırlamaya yardım eder ve bu nedenle enfeksiyonun genişlemesine karşı koruyucu sürecin bir parçasını oluşturur. Bununla birlikte, tüberküloz gelişen kişilerin yüzde 3 kadarında, eğer tedavi edilmezlerse duvar örme süreci başarısız olur ve tüberküloz basili tüm akciğere yayılır, çoğu kez büyük apse kavitelerinin oluşumu ile akciğer dokusunun ileri derecede harabiyetine neden olur.

Böylece, tüberkülozun ileri evreleri akciğerin birçok alanında fibröz doku gelişimi ile karakterize olduğu gibi işlevsel akciğer dokusunun toplam miktarı azalmıştır. Bu etkilerle bağlı olarak (1) pulmoner ventilasyon için solunum kaslarının *"iş"i artar, vital kapasite ve solunum kapasitesi düşer;* (2) *toplam solunum zarının yüzey alanı azalır* ve *solunum zarının kalınlığı artar.* Bu durum *pulmoner difüzyon kapasitesinin giderek azalmasına* neden olur ve (3) akciğerlerdeki *anormal ventilasyon-perfüzyon oranı* oksijen ve karbondioksitin pulmoner difüzyon kapasitesini daha da azaltır.

HİPOKSİ VE OKSİJEN TEDAVİSİ

Bu bölümde son birkaç bölümünde tartıştığımız koşulların hemen hepsi tüm vücutta ciddi derecelerde hücresel hipoksiye neden olabilir. Bazen, oksijen tedavisi büyük değer taşırken bazen orta derecede değere sahiptir, bazı zamanlarda ise neredeyse hiç değeri yoktur. Bu nedenle, hipoksinin farklı tiplerini ayırt etmek önemlidir; bu durumda oksijen tedavisinin fizyolojik ilkelerini tartışabiliriz. Hipoksi nedenlerinin tanımlayıcı sınıflaması şöyledir:

1. Dış nedenlere bağlı olarak akciğerlerdeki kanın yetersiz oksijenlenmesi
    a. Atmosferde oksijen eksikliği
    b. Hipoventilasyon (kas-sinir bozuklukları)
2. Akciğer hastalığı
    a. Hava yolu direncinin artması ya da akciğer kompliyansının azalmasına bağlı hipoventilasyon
    b. Alveol ventilasyon-perfüzyon oranı anormalliği (artmış fizyolojik ölü boşluk veya artmış fizyolojik şant dahil)
    c. Solunum zarında difüzyonun azalması

3. Ven-arter şantları ("sağdan sola" kalp şantları)
4. Kan ile dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik
   a. Anemi veya anormal hemoglobin
   b. Genel dolaşım yetersizliği
   c. Yerel dolaşım yetersizliği (periferal, serebral, koroner damarlar)
   d. Doku ödemi
5. Dokuların oksijeni kullanma yeteneğindeki yetersizlik
   a. Hücrede oksidasyon enzimlerinin engellenmesi
   b. Toksisite, vitamin yetersizliği veya diğer faktörlere bağlı olarak oksijen kullanımında hücresel metabolizma kapasitesinin azalması.

Hipoksi tiplerinin bu sınıflaması bölümde daha önce tartışılanlarla anlaşılabilir. Sınıflamadaki hipoksi tiplerinden sadece biri daha fazla açıklamayı gerektirir; bu da vücudun doku hücrelerinin oksijeni kullanabilme yeteneğindeki eksiklikten kaynaklanan hipoksidir.

Dokuda Oksijen Kullanım Yetersizliği. Dokuların oksijen kullanımındaki yetersizliğinin klasik nedeni *siyanür zehirlenmesidir.* Bu zehirlenmede *sitokrom oksidaz* enziminin etkisi siyanürle tamamen engellenir. Öyle ki bol miktarda oksijen bulunsa bile doku bunu kullanamaz. Bazı *doku hücresel oksidatif enzimlerinin* ya da doku oksidatif sistemindeki diğer unsurların yetersizliği de bu tip hipoksiye yol açabilir. Bunun özel bir örneği *beriberi* hastalığında görülür. Bu hastalıkta dokuda oksijenin kullanılmasında birkaç önemli aşama ve karbondioksit oluşumu *B vitamini yetersizliği* nedeniyle bozulmuştur.

Hipoksinin Vücuttaki Etkileri. Hipoksi yeteri kadar ciddiyse vücut genelinde hücrelerin ölümüne neden olabilir. Fakat daha hafif dereceleri de başlıca (1) bazen komayla sonuçlanabilen mental aktivitede baskılanmaya ve (2) kasların iş kapasitesinde azalmaya neden olur. Bu etkiler özellikle Bölüm 44'te yüksek irtifa fizyolojisiyle ilişkili olarak tartışılmıştır.

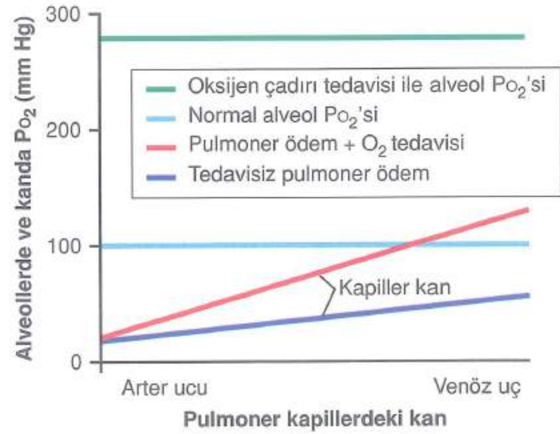
FARKLI HİPOKSİ TİPLERİNDE OKSİJEN TEDAVİSİ

O_2 tedavisi (1) hastanın başının O_2 takviye edilmiş hava içeren bir "çadır"a yerleştirilmesiyle, (2) hastanın bir maske aracılığı ile ya saf O_2 ya da yüksek konsantrasyonda O_2 solutulmasıyla veya (3) bir intranazal tüp yardımıyla O_2 verilmesiyle uygulanabilir.

Farklı hipoksi tiplerinin temel fizyolojik prensiplerini hatırlayarak, oksijen tedavisinin ne zaman değerli olacağına ve eğer öyle ise ne kadar etkili olacağına kolayca karar verilebilir.

Atmosfer kaynaklı hipokside oksijen tedavisi, solunum havasında düşük olan O_2 düzeyini tamamen düzeltebilir ve bu nedenle yüzde 100 etkin tedavi sağlar.

Hipoventilasyon hipoksisinde, yüzde 100 O_2 soluyan bir kişi normal hava solumasına kıyasla her solukta beş katı O_2 alveollerine alabilir. Bu nedenle, bu durumda O_2 tedavisi son derece faydalı olabilir. (Bununla birlikte, hipoventilasyondan kaynaklandığı için kandaki yüksek karbondioksit için fayda sağlamaz).



Şekil 43-8. Oksijen çadırı tedavisi uygulanan ve uygulanmayan pulmoner ödemde oksijenin pulmoner kapiller kana emilimi.

Alveol zarındaki difüzyon bozukluğundan kaynaklanan hipokside, hipoventilasyon hipoksisine benzer sonuç gelişir. Çünkü oksijen tedavisi, akciğer alveollerinde normal değeri yaklaşık 100 mm Hg olan Po_2'yi 600 mm Hg gibi yüksek bir düzeye çıkartır. Bu, alveollerle kan arasındaki oksijenin difüzyonu için oksijen basınç farkını normal değeri olan 60 mm Hg'dan, yüzde 800'den daha fazla bir artış ile 560 mm Hg'ya kadar yükseltir. Difüzyon hipoksisinde oksijen tedavisinin bu oldukça faydalı etkisi **Şekil 43-8**'de gösterilmiştir. Akciğer ödemi olan bu hastada pulmoner kan, oksijen tedavisi uygulanmayan duruma göre üç-dört kat daha hızlı oksijen almaktadır.

Anemi, oksijenin anormal hemoglobinle taşınması, dolaşım yetersizliği ya da fizyolojik şantın neden olduğu hipokside, oksijen tedavisinin etkisi çok azdır, çünkü alveollerde normal oksijen zaten mevcuttur. Problem akciğerlerden dokulara oksijeni taşıyan mekanizmalardan birinin veya daha fazlasının yetersizliğidir. Buna rağmen, alveolde oksijen en üst düzeyine artırıldığında, hemoglobinle taşınan oksijen çok zor değişse de, kanda yüzde 7-30 kadar küçük miktar ilave oksijen *erimiş durumda taşınabilir.* Bu küçük miktardaki ek oksijen yaşamla ölüm arasındaki farkı belirleyebilir.

Dokularda oksijen kullanma yetersizliğinden kaynaklanan farklı hipoksi tiplerinde, ne oksijenin akciğer tarafından tutulması ne de dokulara taşınmasında anormallik vardır. Bunun yerine, doku metabolik enzim sisteminin kendisine ulaşan oksijeni kullanması yetersizdir. Bu nedenle, oksijen tedavisi kayda değer bir fayda sağlamaz.

SİYANOZ

Siyanoz terimi derinin mavimsi bir renk alması anlamına gelir ve nedeni deri kan damarlarında, özellikle kapillerlerde aşırı miktarda deoksijene hemoglobinin

bulunmasıdır. Deride taşınan bu deoksijene hemoglobin yoğun koyu mavi-mor arası bir renge sahiptir.

Genel olarak, *arter kanı* 100 mililitresinde 5 gramdan fazla deoksijene hemoglobin içerdiğinde belirgin siyanoz gelişir. *Anemili* kişi hemen hiç siyanotik hale gelmez, çünkü arter kanın 100 mililitresinde 5 gramı deoksijene olmaya yetecek kadar hemoglobin bulunmamaktadır. Bunun tersine, *polisitemia* vera'da görüldüğü gibi eritrosit sayısı çok yüksek olan bir kişide, normal koşullarda bile deoksijene hale gelebilecek fazla miktarda hemoglobin bulunduğundan sıklıkla siyanoz görülür.

HİPERKAPNİ—VÜCUT SIVILARINDA KARBONDİOKSİT FAZLALIĞI

İlk bakışta, hipoksi yaratan herhangi bir solunum durumunun hiperkapniye de neden olacağı düşünülebilir. Bununla beraber hiperkapni genellikle hipoksi ile ilişkiliyse de hiperkapninin ortaya çıkabilmesi için hipoksinin, *hipoventilasyon* ya da *dolaşım yetersizliğinden* kaynaklanması gerekir. Bu durumun sebepleri aşağıda açıklanmıştır.

Havada oksijen azlığına, hemoglobin azlığına ya da *oksidatif enzimlerin engellenmesine bağlı* hipokside, dokulara yeterli oksijen sağlanamaz veya dokular oksijeni kullanamaz. Bu nedenle, bu tip hipoksilere hiperkapninin eşlik *etmeyeceği* hemen anlaşılabilir.

Hipoksi pulmoner zarlardan ya da dokulardan yetersiz difüzyona bağlı ise genellikle aynı zamanda ciddi hiperkapni meydana gelmez, çünkü karbondioksit oksijene göre 20 kat hızla difüzyona uğrar. Şayet hiperkapni meydana gelmeye başlarsa, bu hemen pulmoner ventilasyonu uyarır. Böylece hipoksi düzelmese de hiperkapni düzelir.

Bunun tersine, hipoksi hipoventilasyona bağlı ise alveoller ile atmosfer arasında karbondioksit geçişi, oksijen geçişi kadar bozulur. Böylece hiperkapni hipoksiye eşlik eder. Dolaşım yetersizliğinde, azalmış kan akımı dokulardan karbondioksidin uzaklaştırılmasını güçleştirerek, doku hipoksisine ilave olarak doku hiperkapnisine neden olur. Bununla birlikte, kanın karbondioksidi taşıma kapasitesi, oksijene göre üç kattan daha fazla olduğu için, doku hiperkapnisi, doku hipoksisinden çok daha az düzeydedir.

Alveolde Pco_2 60-75 mm Hg'ya yükseldiği zaman kişi yapabileceği kadar hızlı ve derin solunum yapmaya başlar. Bu durumda, *dispne* olarak da adlandırılan "hava açlığı" ağırlaşır.

Pco_2 80-100 mm Hg'ya yükselirse kişi letarjik ve bazen yarı-komalı hale gelir. Pco_2 120-150 mm Hg olduğunda anestezi ve ölümle sonuçlanabilir. Pco_2'nin bu çok yüksek seviyelerinde, fazla CO_2 solunumu uyarmak yerine baskılar ve böylece bir kısır döngüye sebep olur: (1) daha fazla CO_2, (2) solunumda daha da azalma, (3) sonra daha fazla karbondioksit şeklinde devam eder ve hızla solunumsal ölümle sonuçlanır.

DİSPNE

Dispne hava ihtiyacını karşılamada ventilasyon yetersizliğine eşlik eden ruhsal sıkıntı anlamına gelir. Bunun yaygın kullanılan bir eşanlamlısı da *hava açlığıdır.*

Dispne hissinin gelişmesinde genellikle en az üç faktör etkili olur: Bunlar (1) vücut sıvılarındaki solunum gazlarında anormallikler, özellikle hiperkapni ve daha az derecede hipoksi, (2) yeterli ventilasyonu sağlamak için solunum kaslarının yapmak zorunda olduğu işin miktarı ve (3) ruhsal durum.

Özellikle vücut sıvılarında aşırı karbondioksit biriktiği zaman kişide ağır dispne gerçekleşir. Bazen vücut sıvılarında hem CO_2 hem O_2 oksijen düzeyleri normal olabilir, fakat kişi solunum gazlarının bu durumunu sağlayabilmek için zorlu solunum yapmak zorundadır. Bu durumlarda, solunum kaslarının zorlu faaliyeti sıklıkla kişide dispne hissi yaratır.

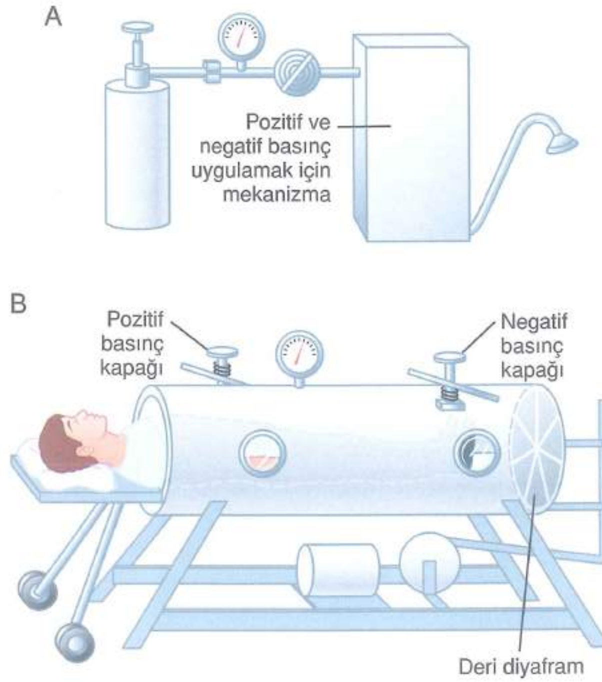
Son olarak, kişide solunum işlevleri normal olduğu halde dispne ruhsal durumda anormallik nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durum *nörojenik dispne* veya *emosyonel dispne* olarak adlandırılır. Örneğin, hemen herkes, bir an solunum olayını düşündüğünde aniden her zamankinden biraz daha derin bir nefes alır. Çünkü hafif bir dispne hissetmiştir. Bu duygu, küçük ya da kalabalık odalara girildiğinde, psikolojik olarak yeterli miktarda hava alamayacağı korkusuna kapılan kişilerde çok artar.

YAPAY SOLUNUM

Resüsitatör. Solunumsal resüsitatörlerin farklı çalışma ilkelerine dayanan birçok tipi vardır. **Şekil 43-9*A***'da gösterilen resüsitatör, bir O_2 ya da hava sağlayan bir tanktan oluşur, aralıklı pozitif basınç ve bazı makinalarda negatif basınç da uygulayabilen bir mekanizma ve hastanın yüzüne uyan bir maske veya aleti endotrakeal tüp ile birleştiren bir bağlayıcıdan ibarettir. Bu cihaz resüsitatörün pozitif basınç verdiği döngüde havayı maske veya endotrakeal tüp aracılığı ile hastanın akciğerlerine iter, sonra kalan döngüde havanın pasif olarak akciğerlerden çıkışına izin verir.

İlk resüsitatörler sıklıkla aşırı pozitif basınç nedeniyle akciğerlerde hasara neden olmuştur. Kullanımları önceden sakıncalı görülmüştür. Şimdi, resüsitatörlerin normal akciğerler için 12-15 cm H_2O basıncına (fakat kompliyans göstermeyen akciğerler için bazen daha yükseğe) ayarlanabilen pozitif-basınç sınırları vardır.

Tank Respiratör ("Demir-Akciğer"). **Şekil 43-9*B***, hastanın vücudu tankın içinde başı esnek fakat hava geçirmeyen bir yakalıkla dışarıda olan tank respiratörünü göstermektedir. Tankın son kısmında, hastanın başının karşı tarafındaki motorlu deri diyafram, tankın içindeki basıncı yükseltmek ve düşürmek için ileri geri hareket eder. Deri diyafram içeriye doğru hareket ederken, vücut etrafında oluşan pozitif basınç ekspirasyona neden olur; diyafram dışa doğru hareket ederken negatif basınç



Şekil 43-9. ***A,*** Resüsitatör. ***B,*** Tank respiratör.

inspirasyona neden olur. Respiratör üzerindeki denetleme kapakları pozitif ve negatif basınçları kontrol eder. Genellikle bu basınçlar ayarlanabilir. Şöyle ki, inspirasyona neden olan negatif basınç -10 ile -20 cm H_2O'ya düşerken pozitif basınç 0 ile +5 cm H_2O düzeyine çıkar.

Resüsitatör ve Tank Respiratörün Venöz Dönüşe Etkisi. Bir resüsitatör ile pozitif basınç altında akciğerlere hava itildiği zaman veya tank respiratörü ile hastanın vücudunu saran basınç *azaltıldığı* zaman, akciğerler içindeki basınç vücudun her tarafındaki basınçtan büyüktür. Perifer venlerden göğüse ve kalbe kan akımı engellenir. Sonuçta resüsitatör ya da tank respiratörü ile aşırı basınç uygulaması ile kalp debisi bazen öldürücü seviyelere azalır. Örneğin, akciğerlerin birkaç dakikadan daha fazla kesintisiz olarak 30 mm Hg'dan daha büyük pozitif basınca maruz kalması, kalbe yetersiz venöz dönüşe neden olarak ölüme sebebiyet verebilir.

Kaynaklar

Barnes PJ: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 118:3546, 2008.

Bel EH: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Casey KR, Cantillo KO, Brown LK: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. Chest 131:1936, 2007.

Decramer M, Janssens W, Miravitlles M: Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 379:1341, 2012.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic. N Engl J Med 355:2226, 2006.

Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 363:2233, 2010.

Guarnieri M, Balmes JR: Outdoor air pollution and asthma. Lancet 383:1581, 2014.

Henderson WR, Sheel AW: Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. Respir Physiol Neurobiol 180:162, 2012.

Holtzman MJ: Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Invest 122:2741, 2012.

Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D: Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. J Clin Invest 122:2756, 2012.

Raoof S, Goulet K, Esan A, et al: Severe hypoxemic respiratory failure: part 2: nonventilatory strategies. Chest 137:1437, 2010.

Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V: Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. Proc Am Thorac Soc 5:475, 2008.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 290:2301, 2003.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. Physiology (Bethesda) 28:404, 2013.

Tarlo SM, Lemiere C: Occupational asthma. N Engl J Med 370:640, 2014.

Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema. J Clin Invest 118:394, 2008.

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 122:2749, 2012.

VIII

ÜNİTE

Uçuş, Uzay ve Derin Deniz Dalış Fizyolojisi



Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi

İnsanlar havacılık, dağcılık ve uzay taşıtları aracılığıyla gittikçe daha yüksek irtifalara çıkarken, yüksekliğin ve düşük gaz basıncının insan vücudu üzerindeki etkilerini anlamak giderek daha önemli olmuştur. Bu bölümde yüksek irtifada veya uzay uçuşunda olduğu gibi hızlanma kuvvetleri, ağırsızlık ve homeostazı etkileyen faktörler ele alınacaktır.

DÜŞÜK OKSİJEN BASINCININ VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Farklı Yüksekliklerde Barometrik Basınçlar. **Tablo 44-1**'de, farklı irtifalarda *barometrik basıncın* ve *oksijen basıncının* yaklaşık değerleri belirtilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi barometrik basınç deniz seviyesinde 760 mm Hg iken, 3.000 m'de 523 mm Hg'ya, 15.000 m'de ise 87 mm Hg'ya düşer. Barometrik basınçtaki bu düşme, yüksek irtifa fizyolojisindeki tüm hipoksik problemlerin temel nedenidir. Çünkü barometrik basıncın düşmesi ile orantılı olarak oksijen parsiyel basıncı da toplam barometrik basıncın %21'inden biraz daha az olmak üzere azalır. Parsiyel oksijen basıncı (Po_2) deniz seviyesinde 159 mm Hg iken, 15.000 m yükseklikte sadece 18 mm Hg olur.

FARKLI YÜKSEKLİKLERDE ALVEOL Po_2'Sİ

Karbondioksit ve Su Buharı Alveoldeki Oksijeni Azaltır. Karbondioksit (CO_2), yüksek irtifada bile sürekli olarak akciğerlerdeki kandan alveollere iletilir. Aynı zamanda su, solunum yüzeylerinden buharlaşarak inspirasyon havasına katılır. Böylece bu iki gaz alveollerdeki oksijeni seyrelterek konsantrasyonunu düşürür. Vücut sıcaklığı normal kaldığı sürece su buharı basıncı, irtifayla değişmeksizin alveollerde 47 mm Hg olarak kalır.

Karbondiokside gelince, çok yüksek irtifaya çıkıldığında, alveol parsiyel CO_2 basıncı (Pco_2) deniz seviyesindeki değeri olan 40 mm Hg'dan daha aşağıya düşer. İyi aklimatize olmuş bir kişi ventilasyonunu beş kat artırarak, Pco_2'yi 7 mm Hg'ya kadar indirebilir.

Şimdi bu iki gazın basınçlarının alveol oksijenini nasıl etkilediğini görelim. Örnek olarak Everest Tepesi'nde (8700 m) ölçüldüğü gibi, barometrik basıncın 253 mm Hg olduğunu varsayalım. Bunun 47 mm Hg'lık basıncı su buharına ait olduğuna göre, geride kalan diğer gazların basıncı 206 mm Hg olacaktır. Aklimatize olmuş kişide bunun 7 mm Hg'sı CO_2 basıncıdır. Geriye sadece 199 mm Hg gaz basıncı kalır ki, şayet vücudun O_2 kullanımı yoksa bunun da 1/5'i oksijene, 4/5'i azota aittir. Başka bir deyişle alveolde Po_2 40 mm Hg olacaktır. Fakat bu alveol oksijeninin bir kısmı da kana sürekli olarak absorbe olduğu için, alveoldeki O_2 basıncı yaklaşık 35 mm Hg olarak kalır. Özetle Everest'in zirvesinde ancak en iyi biçimde aklimatize olmuş bir kişi, atmosfer havası soluduğu zaman yaşamını ucu ucuna sürdürebilir. Fakat daha sonra tartışılacağı gibi, bu kişi saf O_2 soluyorsa etki çok farklı olacaktır.

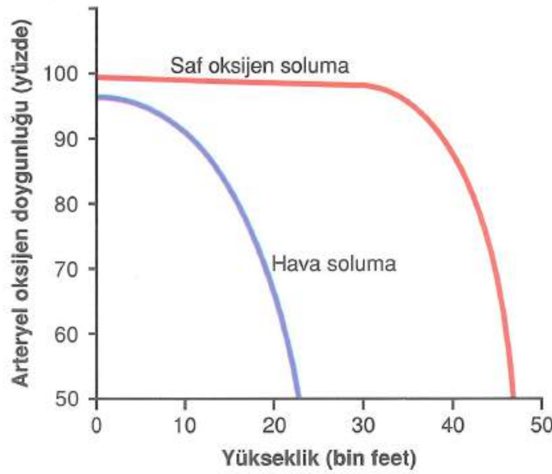
Çeşitli İrtifalarda Alveoldeki Po_2. **Tablo 44-1**'deki beşinci sütunda, aklimatize olmuş ve olmamış iki bireyin hava solurken çeşitli irtifalardaki yaklaşık alveol Po_2 değerleri gösterilmektedir. Deniz seviyesinde alveol Po_2 değeri 104 mm Hg'dır. Bu değer 6.000 m yükseklikte aklimatize olmamış kişide 40 mm Hg iken, aklimatize kişide 53 mm Hg'dır. Bu iki birey arasındaki fark, aklimatize kişideki ventilasyonun, ileride ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi çok daha fazla artmasından kaynaklanmaktadır.

Çeşitli İrtifalarda Hemoglobinin Oksijenle Doygunluğu. **Şekil 44-1**, farklı yüksekliklerde hava ve oksijen solunumu sırasında arterde oksijen doygunluğunu göstermektedir. Yaklaşık 3.000 m yüksekliğe kadar, hatta hava soluma sırasında bile arterde O_2 doygunluğu en az %90 gibi yüksek bir değerde kalır. 3.000 m üzerinde arteryel O_2 doygunluğu giderek düşer ve şeklin sol tarafındaki eğride görüldüğü gibi 6.000 m yükseklikte %70 olur. Daha da yükseklerde çok daha düşük değerlere ulaşır.

Tablo 44-1 Akut Olarak Düşük Atmosfer Basınçlarına Maruz Kalmanın Alveoldeki Gaz Konsantrasyonlarına ve Arteryel Oksijen Doygunluğuna Etkileri

			Hava Soluma			*Saf Oksijen Soluma*		
Yükseklik (ft/metre)	Barometrik Basınç (mm Hg)	Havada Po_2 (mm Hg)	Alveolde Pco_2 (mm Hg)	Alveolde Po_2 (mm Hg)	Arteryel Oksijen Doygunluğu (%)	Alveolde Pco_2 (mm Hg)	Alveolde Po_2 (mm Hg)	Arteryel Oksijen Doygunluğu (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
10,000/3048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
20,000/6096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
30,000/9144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
40,000/12,192	141	29				36	58	84
50,000/15,240	87	18				24	16	15

*Parantez içindeki sayılar aklimatize değerlerdir.



Şekil 44-1. Hava ve saf oksijen solunması sırasında yüksekliğin arteryel oksijen doygunluğu üzerine etkisi.

ÇEŞİTLİ YÜKSEKLİKLERDE SAF OKSİJEN SOLUNMASININ ALVEOLDEKİ Po_2 ÜZERİNE ETKİSİ

Birey hava yerine saf O_2 soluduğu zaman, alveollerde daha önce nitrojenin kapladığı çoğu alan oksijenle dolar. Böylece 9.000 m'de uçuş yapan bir havacının alveol Po_2 değeri hava solumadaki 18 mm Hg yerine 139 mm Hg olur (bkz. **Tablo 44-1**).

Şekil 44-1'de kırmızı eğri O_2 solunması sırasında çeşitli yüksekliklerdeki arteryel hemoglobin-oksijen doygunluğunu göstermektedir. Doygunluğun 11.700 metreye çıkıncaya kadar %90'ın üzerinde kaldığına, sonra hızla düşerek 14.100 m'de %50'ye indiğine dikkat ediniz.

Kabin Basıncı Ayarlanmış Uçaklarda Hava ya da Oksijen Solunması Sırasında "Tavan" Kavramı. **Şekil 44-1**'deki iki arteryel O_2 doygunluk eğrisi karşılaştırılırsa, havacının saf O_2 soluduğu zaman hava soluyan kişiye göre çok daha yükseklere çıkabileceği görülür. Örneğin, 14.100 m'de O_2 solunmasında arteryel doygunluk %50'dir ve bu değer, 6.900 m'de hava solunumu yapıldığındaki oksijen doygunluğuna eşdeğerdir. Buna ek olarak, aklimatize olmamış kişide arteryel O_2 doygunluğu %50'ye düşünceye kadar bilinç kaybı olmamaktadır. Bu nedenle, kısa bir süre için kabin basıncı ayarlanmamış uçakta hava solunuyorsa çıkılabilecek yüksekliğin "tavan"ı 6.900 m, oksijen sağlayan ekipmanın mükemmel çalıştığı durumda saf oksijen solunması ile 14.100 m olacaktır.

HİPOKSİNİN AKUT ETKİLERİ

Aklimatize olmayan bir kişideki hipoksinin bazı önemli etkileri, yaklaşık 3.600 m'de başlayan uyku hali, tembellik, zihin ve kas yorgunluğu, bazen baş ağrısı, seyrek olarak mide bulantısı, bazen öfori şeklinde ortaya çıkar. Bütün bu belirtiler 4.000 m üzerinde daha da artarak kas kasılması, konvülsiyon ve 6.900 m üzerinde ise kısa süre sonra ölüme yol açan komaya kadar gider.

Hipoksinin en önemli etkilerinden biri mental yeteneklerin ve buna bağlı olarak karar verme, bellek ve ince motor hareketlerin yapılabilirliğinin giderek azalmasıdır. Şöyle ki, aklimatize olmamış bir havacı 4.500 m'de 1 saat kalırsa, mental fonksiyonları normalin yaklaşık %50'sine, 18 saat kalırsa %20'sine kadar düşer.

DÜŞÜK OKSİJENE AKLİMATİZASYON

Bir kişi günlerce, haftalarca ya da yıllarca yüksek irtifada kalırsa, giderek düşük Po_2'ye *aklimatize olur* ve bu düşük O_2 vücutta daha az zararlı etkilere yol açar. Hipoksinin etkisinde olmadan kişi daha çok çalışabilir ya da daha yükseklere sorunsuzca çıkabilir.

Aklimatizasyonu sağlayan başlıca gelişmeler şöyle sıralanabilir: (1) Pulmoner ventilasyonda büyük artış, (2) alyuvar sayısında artma, (3) akciğerlerin difüzyon kapasitesinde artma, (4) dokuların damarlanmasında artış, (5)

düşük Po_2'ye rağmen hücrelerin oksijeni kullanma yeteneklerinde artma.

Pulmoner Ventilasyonun Artması ve Arteryel Kemoreseptörlerin Rolü. Ani olarak çok düşük Po_2'ye maruz kalındığında, kemoreseptörlerin uyarılması alveol ventilasyonunu en çok %60 oranında artırır. Bu, yüksek irtifada saniyeler içinde kompanzasyon sağlar. Böylece ventilasyonun artmadığı duruma göre, kişinin birkaç yüz metre daha yükseğe çıkmasına yardım eder. Eğer kişi çok yüksek irtifada birkaç gün kalırsa, kemoreseptörler ventilasyonu daha da artırarak normalin 5 katına çıkarabilir.

Yüksek irtifaya çıkar çıkmaz pulmoner ventilasyonun hızla artması, çok miktarda CO_2'in vücuttan atılmasına neden olur ve sonuçta vücut sıvılarında Pco_2 azalırken pH yükselir. Bu değişikliklerin her ikisi de solunum merkezini *baskılar.* Bu da düşük Po_2'nin *karotis ve aort cisimciklerinde bulunan periferik solunum kemoreseptörlerini uyaran etkisine karşıttır.* Yüksek irtifaya çıkışı izleyen 2-5 gün içinde bu inhibisyon söner ve artık solunum merkezi hipoksiden kaynaklanan kemoreseptör uyarılmasına tam güçle yanıt verir ve ventilasyon normalin yaklaşık 5 katı artar.

İnhibisyondaki sönmenin nedeninin, beyin dokusunda olduğu kadar beyin omurilik sıvısında da bikarbonat iyon konsantrasyonunun azalması olduğuna inanılmaktadır. Bu değişiklikler solunum merkezi kemoreseptör nöronlarının çevresindeki sıvıda pH değerini düşürür, böylece merkezin solunumu uyarıcı etkinliği artar.

Bikarbonat konsantrasyonundaki dereceli azalmanın önemli bir mekanizması, Bölüm 31'de tartışılmış olan, solunum alkalozuna karşı böbreklerle sağlanan dengelemedir. Böbrekler azalmış Pco_2'ye, hidrojen iyonu sekresyonunu azaltarak ve bikarbonat atılmasını artırarak cevap verirler. Solunum alkalozuna karşı gelişen bu metabolik dengeleme, plazma ve beyin omurilik sıvısındaki bikarbonat konsantrasyonunu ve pH değerini normal düzeyine doğru giderek azaltır ve düşük hidrojen iyon konsantrasyonunun solunum üzerindeki inhibitör etkisini kısmen ortadan kaldırır. Böylece, böbreklerin alkalozu kompanse etmelerinden sonra solunum merkezleri hipoksiye bağlı, periferik kemoreseptör uyarılarına daha güçlü yanıt verebilirler.

Aklimatizasyon Sırasında Alyuvarlarda ve Hemoglobinin Konsantrasyonundaki Artış. Bölüm 33'te anlatıldığı gibi, hipoksi alyuvar yapımını artıran ana uyarandır. Genelde düşük oksijene tam aklimatizasyon geliştiğinde hematokrit, normal değeri olan %40-45'ten ortalama %60'a, hemoglobin de normal değeri olan 15 g/dl'den yaklaşık 20 g/dl'ye yükselir.

Ayrıca, kan hacmi çoğu kez %20-30 oranında arttığı için dolaşımdaki hemoglobinin toplam artışı %50 veya daha fazladır.

Aklimatizasyon Sırasında Difüzyon Kapasitesinin Artması. Hatırlanacağı gibi oksijenin pulmoner zarlardan normal difüzyon kapasitesi yaklaşık 21 ml/mm Hg/dak'dır ve bu difüzyon kapasitesi egzersiz sırasında 3 kat artabilir. Difüzyon kapasitesinde buna benzer bir artış yüksek irtifada görülür.

Artışın bir bölümü, kapiller alanı ve oksijenin kana difüzyon yüzeyini genişleten pulmoner kan hacmindeki büyük artıştan kaynaklanır. Diğer bir bölümü ise, alveol zarının yüzey alanını genişleten akciğer hacmindeki artmanın sonucudur. Son bölümü ise, pulmoner arter basıncındaki yükselmeden ileri gelir. Bu basınç artışı kanı normalden daha çok sayıdaki alveol kapillerleri içine yöneltir.

Doku Kapilleritesinin Aklimatizasyonla Artması Sırasında Periferik Dolaşım Sistemindeki Değişiklikler. Yüksek irtifaya çıkıldığında kalp debisi hemen %30 kadar artar. Fakat bu artış, *haftalar süren bir dönemde kanın hematokrit değerinin yükselmesiyle* yeniden normale döner. Böylece dokulara taşınan oksijen miktarı hemen hemen normal düzeyde kalır.

Başka bir dolaşım adaptasyonu da akciğer dışı dokularda bulunan *sistemik dolaşım kapillerlerinin sayısındaki artmadır.* Buna *kapilleritenin artması (anjiogenez)* denir. Anjiyogenez, daha sonraki yaşamlarında yüksek irtifalara çıkanlardan çok, özellikle yüksek irtifada doğup büyüyen hayvanlarda görülür.

Kronik hipoksiye maruz kalan aktif dokularda kapilleritedeki artma özellikle belirgindir. Örneğin, sağ ventrikül kasındaki kapiller yoğunluk, yüksek irtifada oluşan pulmoner hipertansiyonun yol açtığı sağ ventriküldeki fazla iş yükü ve hipoksinin birleşik etkileri nedeniyle yüksek irtifalarda belirgin şekilde artar.

Hücresel Aklimatizasyon. 3.900-5.000 metre irtifada yaşayan hayvanların hücrelerindeki mitokondri ve bazı hücresel oksidatif enzim sistemleri, deniz seviyesinde yaşayanlarınkine oranla artmış durumdadır. Buna göre aklimatize insanların da bu hayvanlar gibi, deniz seviyesinde yaşayanlara göre oksijeni daha etkili bir şekilde kullanabildikleri düşünülmektedir.

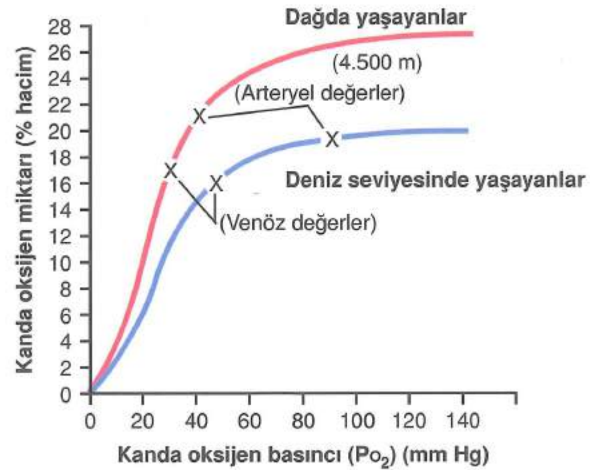
HİPOKSİ-İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR A HİPOKSİYE VÜCUDUN CEVABINDA "ANA ŞALTER"

Hipoksi-indüklenebilir faktör (HİF)'ler, hipoksi durumuna yanıt veren DNA bağlayan transkripsiyon faktörleridir. Bu faktörler ayrıca, dokulara yeterli oksijenin dağıtılması ve enerji metabolizması için gerekli olan proteinleri kodla-

mak üzere birkaç geni aktive ederler. HİF, ilkel solucanlardan insanlara kadar oksijen soluyan bütün türlerde bulunmuştur. HİF'ler tarafından (özellikle HİF-1 gibi) kontrol edilen bazı genler şunlardır:

- Anjiyogenezi uyaran vasküler endotelyel büyüme faktörüyle ilişkili genler
- Eritrosit yapımını uyaran eritropoietin genleri
- Enerji kullanımıyla ilgili mitokondri genleri
- Anaerobik metabolizmayla ilgili glikolitik enzim genleri
- Pulmoner vazodilatasyona yol açan nitrik oksitin miktarını artıran genler

Yeterli O_2 varlığında, değişik genleri aktive etmek için gerekli olan HİF alt üniteleri, özgül HİF hidroksilazlar tarafından inaktive edilirler. Hipoksi durumunda ise HİF hidroksilazların kendileri inaktive olur ve bu durumda trankripsiyonel olarak aktif bir HİF kompleksi üretilir. HİF'ler böylece hipoksiye uygun olarak organizmanın cevabına izin veren bir "ana şalter" gibi görev yaparlar.



Şekil 44-2. Yüksek irtifa (*üstteki eğri*) ve deniz düzeyinde (*alttaki eğri*) yaşayanların hemoglobin-oksijen ayrışma eğrileri, kendi doğal ortamlarında ölçülen arteryel ve venöz Po_2 değerlerini ve oksijen içeriklerini göstermektedir *(Data from Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966'dan.)*

YÜKSEK İRTİFALARDA YAŞAYAN YERLİ TOPLULUKLARDA DOĞAL AKLİMATİZASYON

And Dağları ve Himalayalar'da birçok yerli 3.500 m irtifada yaşamaktadır. Peru'daki And Dağları'nda bir grup topluluk sürekli olarak 5.100 m'de yaşar ve 5.700 m yükseklikteki maden ocaklarında çalışır. Bunların birçoğu bu irtifada doğmuştur ve ömür boyu orada kalmışlardır. Aklimatizasyon tüm yönleriyle ele alındığında bu yerlilerin, alçak bölge halkından olup çok iyi aklimatize olan, hatta 10 yıldan daha fazla bir süre yüksek yerlerde oturanlardan daha üstün oldukları görülmektedir. Aklimatizasyon yerlilerde çocukluk yaşında başlar. Göğüs çapı özellikle genişler, geri kalan vücut kısmı ise daha küçük kalır. Böylece ventilasyon kapasitesi vücut kütlesine göre daha yüksek bir orandadır. Ayrıca kalpleri, özellikle sağ kalp, alçak irtifada yaşayanlarınkine göre önemli ölçüde genişlemiştir. Bu, kanın çok yüksek pulmoner arter basıncı ile çok geniş bir pulmoner kapiller sisteme pompalanmasını sağlar.

Bu yerlilerde oksijenin kandan dokulara ulaştırılması da çok kolaylaşmıştır. **Şekil 44-2**'de deniz düzeyinde yaşayanlarla 4.500 m'de yaşayanların hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisi görülmektedir. Yüksek irtifada yaşayan yerlilerde arteryel Po_2 ancak 40 mm Hg'dır. Fakat büyük miktarda hemoglobin içerdikleri için arteryel kanda taşıdıkları toplam O_2 miktarı, düşük irtifada yaşayan yerlilerinkinden daha fazladır. Dikkat edilirse, yüksek irtifa yerlilerinde venöz Po_2'nin, düşük irtifada yaşayanların venöz Po_2'sinden sadece 15 mm Hg daha az olduğu görülür. Bu da, yüksek irtifaya doğal olarak aklimatize olmuş yerlilerde, oksijenin dokulara taşınmasının çok etkin biçimde gelişmiş olduğunu gösterir.

YÜKSEK İRTİFADA DÜŞÜK İŞ KAPASİTESİ VE AKLİMATİZASYONUN POZİTİF ETKİSİ

Hipoksi, daha önce tartışıldığı gibi mental depresyon yanında, tüm kaslarda iş kapasitesini de düşürür. Bu kapasite azalması yalnız iskelet kaslarında değil, kalp kasında da ortaya çıkar. Genel olarak iş kapasitesi, vücudun alabileceği en yüksek O_2 miktarının azalmasıyla doğru orantılı olarak düşer.

Aklimatizasyonun iş kapasitesindeki önemi ile ilgili bir fikir sahibi olmak için şu örnek verilebilir: Bir kişinin iş kapasitesi aklimatize olup olmadığına göre 5.100 m'de aşağıdaki gibi değişir.

	İş kapasitesi (normalin yüzdesi)
Aklimatize olmadan	50
2 Aylık aklimatizasyonla	68
4000 m'de yaşayan fakat 5100 m'de çalışan yerlilerde	87

Görüldüğü gibi, doğal olarak aklimatize olmuş yerlilerin yüksek irtifada günlük iş kapasiteleri hemen hemen normal kişilerin deniz seviyesindeki kapasiteleriyle aynıdır, fakat düşük irtifa yerlileri çok iyi aklimatize olsalar bile hiç bir zaman bu sonuca ulaşamazlar.

AKUT DAĞ HASTALIĞI VE YÜKSEK İRTİFADA PULMONER ÖDEM

Hızla yüksek irtifaya çıkan kişilerin küçük bir yüzdesi akut olarak hastalanır ve eğer oksijen verilmez ya da düşük irtifaya hemen taşınmazlarsa ölebilirler. Hastalık,

yükseğe çıktıktan birkaç saat ile 2 gün kadar sonra başlar ve sıklıkla iki olay görülür:

1. *Akut beyin ödemi.* Ödemin, serebral damarlardaki hipoksinin neden olduğu bölgesel vazodilatasyondan kaynaklandığı sanılmaktadır. Arteriyollerin dilatasyonu kapillerlere kan akımını ve kapiller basıncı artırarak beyin dokularına sıvı sızmasına neden olur. Beyin ödemi ağır oryantasyon bozukluğu ve beyin işlev bozukluğuna bağlı diğer etkilere yol açar.
2. *Akut akciğer ödemi.* Ödemin nedeni hala tam olarak bilinmemekle beraber, şöyle bir açıklama ileri sürülmektedir: Ağır hipoksi pulmoner arteriyollerde kuvvetli vazokonstriksiyon yapar. Fakat damar daralması bazı akciğer bölgelerinde diğer bölgelerden daha fazladır, gittikçe daha fazla pulmoner kan henüz daralmamış az miktardaki damarlara kayar. Akciğerin bu alanlarında kapiller basıncın özellikle artarak bölgesel ödem gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Olay gittikçe daha genişleyerek akciğerin büyük bölümüne yayılır ve ağır pulmoner işlev bozukluğu ile ölüme kadar ilerleyebilir. Bireye oksijen solunumu sağlanırsa, genellikle birkaç saat içinde durumu düzelir.

KRONİK DAĞ HASTALIĞI

Çok uzun süre yüksek irtifada kalan bireyde bazen *kronik dağ hastalığı* gelişir. Ortaya çıkan belirtiler şöyledir: (1) alyuvar kütlesi ve hematokrit çok yükselir, (2) pulmoner arter basıncı aklimatizasyonda görülen normal artışın çok üzerine çıkar, (3) sağ kalp oldukça genişler, (4) periferik arter basıncı düşmeye başlar, (5) konjestif kalp yetmezliği gelişir ve (6) birey daha düşük irtifalara nakledilmezse ölüm ortaya çıkar.

Bu olaylar dizisinin nedeni üç yönlüdür: Birincisi alyuvar kütlesi o kadar büyüktür ki kanın viskozitesi birkaç kat artar. Bu, ilk aşamada doku kan akımını *azaltır* ve böylece dokulara O_2 taşınması da azalır. İkinci olarak, akciğer hipoksisi nedeniyle pulmoner arteriyoller aşırı daralırlar. Bölüm 39'da açıklandığı gibi, bu olay normalde kanın, havalanması iyi olmayan bölgelerden havalanması daha iyi olan oksijenli alveollere kaymasına neden olur. Fakat *tüm* arteriyollerin daralmış olması nedeniyle bütün alveoller düşük O_2 düzeyine sahiptir. Sonuçta pulmoner arter basıncının aşırı yüklenmesiyle sağ kalp yetmezliği gelişir. Üçüncü olarak, pulmoner arteriyollerin spazmı, kanın büyük kısmını alveollerin bulunmadığı pulmoner damarlara yönlendirir. Bu durum kanın oksijenlenmediği pulmoner şant akımını artırır ve sonuç daha kötüye gider. Bu kişilerin büyük bölümü daha düşük irtifaya nakledilince günler ya da haftalar içinde iyileşirler.

HAVACILIK VE UZAY FİZYOLOJİSİNDE HIZLANMA KUVVETLERİNİN VÜCUDA ETKİLERİ

Uçaklarda ve uzay gemilerinde hareketin hız ve yönünün ani değişmeleri nedeniyle, uçuş sırasında çeşitli tipte hızlanma kuvvetleri vücudu etkiler. Uçuşun başında basit doğrusal bir hızlanma gelişir. Uçuşun sonunda da yavaşlama ve aracın her dönüşünde merkezkaç hızlanması görülür.

MERKEZKAÇ HIZLANMA KUVVETLERİ

Uçak dönüş yaptığı zaman gelişen merkezkaç hızlanma kuvveti aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

Burada *f* merkezkaç hızlanma kuvveti, *m* cismin kütlesi, *v* uçuş hızını, *r* dönüş kıvrımının yarıçapını gösterir. Bu formülden anlaşıldığı gibi *hız arttıkça merkezkaç hızlanma kuvveti hızın karesiyle doğru orantılı olarak artar.* Yine hızlanma kuvvetinin *dönüşün keskinliği ile (yarıçap küçüldükçe) doğru orantılı olacağı* da açık biçimde görülmektedir.

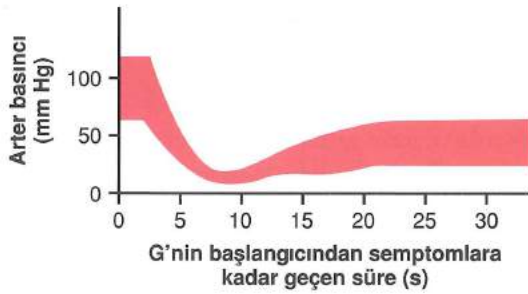
Hızlanma Kuvveti "G"nin Ölçülmesi. Havada yolculuk yapan bir kişi aracın koltuğunda otururken, onu oturduğu yere doğru iten kuvvet yerçekiminden doğar ve kişinin ağırlığına eşittir. Bu kuvvetin şiddetine, yerçekimine eşit olduğu için +1 G denir. Eğer bir dalıştan sonra yükselirken koltuğa doğru iten kuvvet, kişinin ağırlığının beş katı olursa, koltuğa uygulanan kuvvet +5 G'dir.

Eğer uçak dışa doğru bir kavis çizerken kişi uçuş kemeriyle yerinde tutuluyorsa, vücuduna negatif G uygulanır; eğer kemere zıt yönde ve ağırlığına eşit bir kuvvetin etkisinde ise, bu negatif kuvvet -1 G'dir.

MERKEZKAÇ HIZLANMA KUVVETİNİN (POZİTİF G) VÜCUDA ETKİLERİ

Dolaşım Sistemine Etkileri. Merkezkaç hızlanma kuvvetinin en önemli etkisi dolaşım sistemi üzerinde ortaya çıkar. Çünkü hareket etme yeteneği olan kan, merkezkaç kuvvetlerinin etkisinde yer değiştirebilir.

Bir havacı *pozitif G*'ye maruz kalırsa, kan vücudunun aşağı kısımlarına doğru santrifüje olur. Santrifüj kuvveti +5 G olduğu zaman hidrostatik basınç normalin beş katına çıkar (450 mm Hg). Oturur durumdayken bu basınç hemen hemen 300 mm Hg'dır. Vücudun alt bölgelerindeki damarlarda basınç yükselirken damarlar pasif olarak dilate olur ve vücudun üst bölgelerindeki kanın büyük kısmı alt bölgelerdeki damarlara kayar. Kalp, azalan venöz dönüş nedeniyle pompa görevini yapamayacağı için, bü-



Şekil 44-3. Oturur durumda yukarıdan aşağı doğru uygulanan 3,3 G değerinde bir hızlanma kuvvetine ani maruz kalma ve hızlanmanın devamı sırasında arteryel sistolik (eğrinin üst kısmı) ve diyastolik (eğrinin alt kısmı) basınç değişiklikleri. *(Martin EE, Henry JP. Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration J. Aviation Med., 22: 382, 1951 verilerinden).*

yük miktardaki kan vücudun aşağı bölümlerinde göllenir; kalp debisi düşer.

Şekil 44-3, oturan bir kişiye aniden +3,3 G'lik merkezkaç hızlanma kuvveti uygulandığı zaman sistolik ve diyastolik basınçlarda (sırasıyla üst ve alt eğriler) meydana gelen değişmeleri göstermektedir. Her iki basıncın da hızlanma başladıktan sonraki ilk birkaç saniyede 22 mm Hg'nın altına düştüğüne, sonraki 10-15 saniye içinde sistolik basıncın yaklaşık 55 mm Hg, diyastolik basıncın da 20 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Bu sekonder iyileşme özellikle baroreseptörlerin aktivasyonuyla sağlanır.

Hızlanma 4-6 G'den daha büyük olursa birkaç saniye içinde "göz kararması", kısa bir süre sonra da bilinç kaybı oluşur. Şayet bu büyük hızlanma devam edecek olursa kişi ölür.

Vertebralar Üzerindeki Etkiler. Çok yüksek hızlanma kuvvetleri bir saniyeden daha kısa bir süre için bile uygulandığında vertebralarda kırık oluşturabilir. Orta yapıda bir insanın oturur durumdayken, vertebra kırığı olmadan dayanabileceği pozitif hızlanma yaklaşık 20 G'dir.

Negatif G. Negatif G'nin vücuttaki etkileri daha az dramatik olmakla beraber, sürekli uygulandığında pozitif G'nin etkilerinden çok daha zararlı olur. Havacı uçağa bir kavis çizdirirken gelişen -4 veya -5 G'lik negatif hızlanma kuvvetleri baş bölgesinde ani yoğun bir hiperemiden başka bir etki yapmaz. Fakat bazen beyin ödemi sonucu 15-20 dakika süren psişik bozukluklar görülebilir.

Negatif G kuvvetleri bazen o kadar büyük olur ki (örneğin -20 G), kan büyük bir kuvvetle başa doğru yönlenir, beyin kan basıncı 300-400 mm Hg'ya yükselir ve bazen başın yüzeyindeki ve beyindeki küçük kan damarlarında yırtılmalar meydana gelir. Bununla beraber kafatası içindeki damarlar, aşağıda açıklanan nedenlerle yırtılmaya daha az yatkındır. Kan kraniyal damarlara doğru yönlenirken, beyin omurilik sıvısı da beynin etrafında bir yastık gibi destek sağlar ve böylece damarların yırtılmasını önler.

Gözler kafatasıyla korunmadığı için güçlü negatif G sırasında gözlerde hiperemi görülür. Sonuç olarak gözlerde "kırmızı" görme alanı ile karakterize geçici körlük ortaya çıkar.

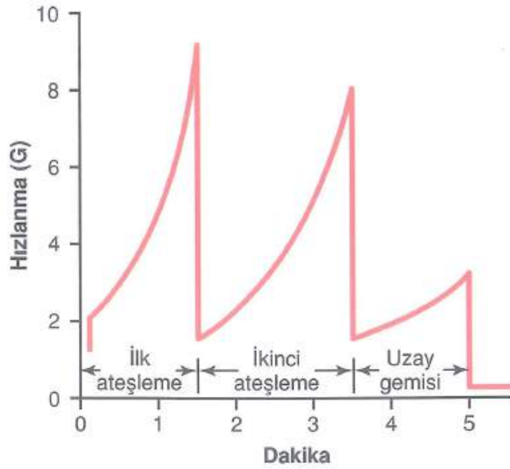
Vücudun Merkezkaç Hızlanma Kuvvetlerinden Korunması. Havacıları pozitif G sırasında oluşan dolaşım kollapsına karşı korumak üzere özgül işlemler ve cihazlar geliştirilmiştir. İlk olarak, havacı karın kaslarını ileri derecede sıkıştırır ve öne doğru eğilerek karnına baskı yaparsa, kanın karın bölgesindeki geniş damarlarda göllenmesini önleyerek göz kararmasının ortaya çıkmasını geciktirebilir. Ayrıca özel olarak hazırlanan "anti-G" elbiseleri kanın karın alt bölgesinde ve bacaklarda göllenmesini önler. En basit yöntem G artarken basınç torbalarını şişirerek karın ve bacaklara pozitif basınç uygulamaktır. Teorik olarak, tank içinde ya da su dolu elbise içinde bulunan pilot G kuvvetlerinin dolaşıma etkilerinin az olduğunu deneyimler. Çünkü merkezkaç hızlanma sırasında suda oluşan basınçlar vücuda dışarıdan bastırarak vücutta oluşan kuvvetleri neredeyse tamamen dengeler. Fakat su içinde olunsa bile akciğerlerdeki hava kalp, akciğer dokuları ve diyaframın yer değiştirmesine izin vererek ciddi problemlere neden olur. Böylece bu işlem uygulansa bile, güvenlik sınırı halen 10 G'den daha az bir değerde kalmaktadır.

DOĞRUSAL HIZLANDIRMA KUVVETLERİNİN VÜCUDA ETKİLERİ

Uzay Yolculuğunda Hızlandırma Kuvvetleri. Uçaklardan farklı olarak uzay araçları ani dönüşler yapamazlar. Bu nedenle, uzay aracı anormal dönüşler yapmadıkça merkezkaç hızlanma kuvvetleri önemsiz kalır. Diğer yandan, uzaya fırlatma sırasında hızlanma, iniş sırasında da yavaşlama, biri pozitif diğeri negatif olmak üzere çok önemli *doğrusal hızlanma* yaratır.

Şekil 44-4, üç aşamalı bir uzay aracının fırlatılması sırasında gelişen tipik hızlanma grafiğini göstermektedir. Burada, birinci ateşleme 9 G, ikincisi de 8 G kadar hızlanma yaratır. Ayakta dik pozisyondayken insan vücudu bu kadar hızlanmaya dayanamaz; fakat yarı yatar durumda, *hızlanma eksenine yatay pozisyonda* iken, hızlanma kuvvetlerinin birkaç dakika devam etmesine karşın kolaylıkla dayanılabilir. Bu nedenle astronotlar için yatar koltuklar kullanılmaktadır.

Uzay aracının yeniden atmosfere girdiği yavaşlama sırasında da problemler ortaya çıkar. Kişi uzay yolculuğunda 1 mak (ses hızı ve hızlı uçakların hızı) hızla yol alıyorsa



Şekil 44-4. Uzay aracının kalkışı sırasındaki hızlanma kuvvetleri.

0,3 km'lik bir mesafede güvenle yavaşlama sağlarken, 100 mak'lık bir hızda (gezegenler arası uzay uçuşlarında) güvenli bir yavaşlama için 16.000 km'lik bir mesafe gerekir. Bu farkın nedeni yavaşlama sırasında açığa çıkan toplam enerjinin hızın *karesi* ile orantılı olmasıdır. Bu durumda 1 mak ile 100 mak arasında yavaşlama için gereken mesafe 10.000 kat artar. Buna ek olarak insan, uzun süren yavaşlamaya, eğer yavaşlama süresi uzun ise, kısa süreliye göre daha iyi dayanabilir. Bu nedenle yüksek hızın yavaşlaması, düşük hıza göre daha yavaş tamamlanmalıdır.

Paraşütle Atlamada Yavaşlama Kuvvetleri. Bir havacı uçaktan paraşütle atladığı zaman, başlangıçta düşüş hızı saniyede 0 m'dir. Fakat yerçekiminin hızlanma kuvvetiyle birinci saniyede düşme hızı (hava direnci yoksa) 9,6 m/s, ikinci saniyede 19,2 m/s olmak üzere giderek artar. Düşüş hızı arttıkça düşüşü yavaşlatan hava direnci de artar. Sonunda hava direncinin yavaşlama kuvveti, yerçekiminin yavaşlama kuvveti ile tam denge haline gelir. Yaklaşık 12 saniye sonra (yeryüzüne yakın, hava yoğunluğunun en büyük olduğu yerde) kişi 175-190 km/saat (52 m/s) son hızla düşüyor olacaktır. Eğer paraşütçü paraşüt açılmadan son hıza ulaşırsa "açılma şoku yükü" denilen, yaklaşık 600 kg'lık bir kuvvet paraşüte uygulanmış olur.

Normal büyüklükte bir paraşüt, paraşütçünün düşüşünü son hızın yaklaşık 1/9 değerine düşürür. Başka bir deyişle, yere iniş hızı 6 m/s olur ve yere çarpma hızı paraşütsüz inişin 1/81'i kadardır. Bu durumda bile eğer paraşütçü iniş için özel bir eğitim almamışsa, çarpma kuvveti vücutta önemli hasar oluşmasına yol açacaktır. Gerçekte yere çarpma hızı 2 metrelik bir yükseklikten düşme sırasında gelişen kuvvete eşittir. Eğer paraşütçü önceden uyarılmamışsa, ayaklarını bükmeden yere çarparken vücudun iskelet ekseni boyunca gelişen büyük hızlanma kuvvetleri pelvis, vertebra ya da bacaklarda kırıklara neden olur. Bundan dolayı eğitimli paraşütçüler dizlerini bükerek, fakat kasları gerilmiş durumda çarpma şokunu karşılarlar.

KAPALI UZAY ARACINDA "YAPAY İKLİM"

Dış uzayda atmosfer bulunmadığından uzay aracında atmosfer ve iklim koşulları yapay olarak sağlanmalıdır. En önemlisi, boğulmayı önlemek için O_2 konsantrasyonu yeteri kadar yüksek ve CO_2 konsantrasyonu yeteri kadar düşük olmalıdır. Daha önceleri bazı uzay araçlarında saf O_2 içeren 260 mm Hg basınçta atmosfer kullanılmıştır. Fakat modern uzay mekiklerinde toplam basıncı 760 mm Hg olan ve yaklaşık normal hava gibi oksijenin dört katı azottan oluşan gaz karışımları kullanılmaktadır. Karışımda azotun bulunması yangın ve patlama olasılığını büyük ölçüde azaltır. Azot aynı zamanda, akciğerde bölgesel atelektazi odaklarının gelişmesini de engeller. Oysa saf O_2 solumada, O_2'in çabuk absorbe olmasıyla küçük bronşiyoller müköz tıkaçlarla geçici olarak tıkanmaktadır.

Birkaç aydan fazla süren uzay uçuşları için yeterli miktarda O_2 ile CO_2'i absorbe edecek maddeleri taşımak pratik değildir. Bu nedenle tekrar kullanımı sağlayan tekniklerin geliştirilmesi uygun görülmüştür. Tekrar kullanma işlemlerinden bazıları oksijen oluşturmak için suyun elektrolizi gibi saf fiziksel işlemlerdir. Diğer yöntemler, büyük klorofil depoları nedeniyle yosunları kullanarak fotosentez yoluyla besin maddesi oluşturmak ve aynı zamanda karbondioksitten O_2 elde etmek gibi biyolojik yöntemlere dayanır. Tekrar kullanım için tatmin edici bir sisteme henüz ulaşılamamıştır.

UZAYDA AĞIRLIKSIZLIK

Bir gezegenin etrafındaki yörüngede ya da fırlatılmamış bir uzay aracında bulunan insan, *ağırlıksızlık* duyusunu hisseder. Ağırlıksızlık, bazen *mikroyerçekimi* de denilen G kuvvetinin sıfıra yakın olduğu bir durumdur. Bu, kişinin aracın tabanına, yanlarına ya da tavanına çekilmeyip aracın içinde basitçe yüzmesi demektir. Bu olay kişiye etkili yerçekimi kuvvetlerinin eksikliğinden ileri gelmez; çünkü nerede olursa olsun yerçekimi hala aktiftir. Ancak yerçekimi hem uzay aracı hem de kişi üzerinde etki eden yörüngenin merkezkaç kuvveti ile dengededir. Böylece, hem uzay aracı hem de içindeki kişi aynı hızlanma kuvveti ile aynı yönde çekilmektedir. Bu nedenle kişi uzay aracının herhangi bir duvarına doğru çekilmez.

Ağırlıksızlığın (Mikroyerçekimi) Fizyolojik Problemleri. Ağırlıksızlığın çok uzun sürmediği durumlarda oluşan fizyolojik problemler tam olarak belirlenememiştir. Problemlerin çoğu ağırsızlığın üç etkisiyle ilişkili görülmektedir. Bunlar; (1) yolculuğun ilk birkaç gününde

görülen hareket hastalığı, (2) hidrostatik basınç yaratan yerçekiminin eksikliğine bağlı olarak sıvıların yer değiştirmesi, ve (3) yerçekimine karşı koyan kas kasılmasının gerekmemesine bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalmasıdır.

Uzay yolculuğunun ilk 2-5 gününde astronotların %50'sinde bulantı, bazen kusma ile seyreden hareket hastalığı görülür. Bu, belki de alışılmıştan farklı hareket sinyallerinin beynin denge merkezlerine ulaşması, fakat yer çekimi ile ilgili sinyallerin olmayışı ile ortaya çıkmaktadır.

Uzun süre uzayda kalmanın gözlenen etkileri şöyle sıralanabilir; (1) kan hacminin azalması, (2) alyuvar sayısında azalma, (3) kas gücü ve çalışma kapasitesinde azalma, (4) maksimum kalp debisinin azalması ve (5) kemik kütlesinin ve kemiklerden kalsiyum ve fosfatın kaybı. Bu etkilerin büyük bölümü uzun bir süre yatakta kalan hastalarda da görülür. Bu nedenle uzun süreli uzay laboratuvar süreçlerinde geniş egzersiz programları uygulanmaya başlanmıştır.

Daha önceki yıllarda gerçekleşen ve etkili bir egzersiz programı içermeyen uzay laboratuvar çalışmalarında, astronotların dünyaya döndükten sonraki ilk birkaç gün çalışma kapasiteleri ağır şekilde azalmaktaydı. Aynı zamanda belki arter basıncı kontrol mekanizmalarının azalmış yanıtları sonucu kan hacminin düşmesi nedeniyle, ilk birkaç gün ayakta durma sırasında bayılma eğilimi (bu daha sonra da belli oranda devam eden bir belirtidir) görülüyordu.

Ağırlıksızlığa Uzun Süre Maruz Kalma Sırasında Kardiyovasküler, Kas ve Kemik Kondüsyonunda Bozulma. Çok uzun süreli uzay uçuşlarındaki mikroyerçekimine maruz kalma esnasında, güçlü egzersiz programı uygulanmasına rağmen kalp damar sistemi, iskelet kasları ve kemiklerde giderek artan işlev kayıpları ortaya çıkar. Birkaç ay süren uzay uçuşlarında astronotlar üzerindeki çalışmalar, egzersize devam etmelerine rağmen, her ay kemik ağırlıklarının %1'inden fazlasını kaybettiklerini göstermiştir. Mikroyerçekimine uzun süre maruz kalma sırasında, kalp ve iskelet kası atrofisi de ortaya çıkmaktadır.

En ciddi etkiler, düşük iş kapasitesi, kan hacminde azalma, baroreseptör reflekslerde bozulma ve ortostatik toleransta azalmayı kapsayan kardiyovasküler problemlerdir. Bu değişiklikler, astronotların dünyadaki tam yerçekimine dönmelerinden sonraki normal günlük aktivite performanslarını sınırlandırmaktadır.

Astronotlar 4-6 aylık uzay uçuşundan döndüklerinde kemik kırılmalarına karşı hassastırlar ve kalp, kas ve kemik işlevlerinin normal sağlıklı durumlarına dönebilmesi için birkaç haftaya ihtiyaç vardır. Mars gibi diğer gezegenlerin araştırılabilmesi için gereken daha uzun süreli hazırlık uçuşlarında, özellikle acil inişlerde astronotların yere inmelerinden sonra, uzamış mikroyerçekiminin etkileri çok önemli tehlikelere neden olabilir. Bundan dolayı, karşı tedbirleri geliştirmek için egzersizin yanında dikkate değer araştırma yöntemlerinin geliştirilmesi bu değişiklikleri önleyebilir veya etkilerini azaltabilir. Buna karşı denenen bir önlem şekli, 2-3 G güç üretebilen, havacılık ve uzay araştırmalarında kullanılmak üzere insanlar için özel yapılmış kısa kollu santrifüjde astronotlara, oturarak merkezkaç hızlanmasına neden olan aralıklı (örneğin, her gün 1 saat) yapay yerçekimi uygulanmasıdır.

Kaynaklar

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Brocato J, Chervona Y, Costa M: Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1α and beyond. Mol Pharmacol 85:651, 2014.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001.

Hargens AR, Richardson S: Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. Respir Physiol Neurobiol 169(suppl 1):S30, 2009.

Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R: Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 52:467, 2010.

Naeije R, Dedobbeleer C: Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. Exp Physiol 98:1247, 2013.

Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation 115:1132, 2007.

Prabhakar NR, Semenza GL: Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiol Rev 92:967, 2012.

San T, Polat S, Cingi C, et al: Effects of high altitude on sleep and respiratory system and theirs adaptations. Scientific World Journal 2013:241569, 2013.

Semenza GL: HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. J Clin Invest 123:3664, 2013.

Sibonga JD: Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? Curr Osteoporos Rep 11:92, 2013.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight. Nutrition 18:849, 2002.

Taylor CT, McElwain JC: Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans. Physiology (Bethesda) 25:272, 2010.

West JB: Man in space. News Physiol Sci 1:198, 1986.

West JB: High-altitude medicine. Am J Respir Crit Care Med 186:1229, 2012.

Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar

İnsanlar deniz dibine daldığında çevrelerindeki basınç çok artar. Akciğerlerin kollabe olmaması ve şişkin kalması için hava yüksek basınç altında verilmelidir. Bu da akciğerlerdeki kanı çok yüksek alveol gaz basıncına maruz bırakır; bu duruma *hiperbarizm* denir. Belirli sınırların ötesinde, bu yüksek basınçlar vücut fizyolojisinde çok önemli değişikliklere neden olur ve ölümcül olabilirler.

Basıncın Deniz Derinliği ile İlişkisi. On metre derinlikteki bir deniz suyu kolonu, tabanına yeryüzündeki atmosfer basıncı kadar bir basınç uygular. O halde okyanusun 10 m altındaki bir insan, bir atmosferi su yüzeyindeki havanın, ikinci atmosferi de suyun kendi ağırlığından olmak üzere 2 atmosferlik basınca maruz kalır. Yirmi metrede basınç 3 atmosferdir ve **Şekil 45-1**'deki tabloya uygun olarak bu artış devam eder.

Deniz Derinliğinin Gazların Hacmi Üzerine Etkisi-Boyle Yasası. Derinliğin diğer bir önemli etkisi de gazların gittikçe daha küçük hacimlere sıkıştırılmasıdır. **Şekil 45-1**'in alt kısmı, deniz düzeyinde 1 litre hava içeren çan şeklinde bir kabı göstermektedir. Basıncın 2 atmosfer olduğu deniz altındaki 10 m'de hacim sadece yarım litreye sıkıştırılmış ve 8 atmosferde (70 m) 1/8 litreye sıkıştırılmıştır. Böylece sıkıştırılmış belli bir miktardaki gazın hacmi, basınçla ters orantılıdır. *Boyle yasası* denilen bu fiziksel ilke dalışlarda çok önemlidir. Çünkü artan basınç akciğerler de dahil vücudun hava boşluklarını kollabe edebilir ve sıklıkla ciddi harabiyete neden olur.

Bu bölümde birçok kez geçen *gerçek hacim* ile *deniz düzeyindeki hacmi* birbirinden ayırmak gerekir. Örneğin, 90 m derinlikteki 1 litrelik bir gerçek hacimden bahsedersek; bu deniz düzeyinde 10 litre hacmindeki hava ile aynı *miktardadır.*

BİREYSEL GAZLARIN YÜKSEK PARSİYEL BASINÇLARDA VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Hava soluyan bir dalgıcın normal olarak maruz kaldığı gazlar *azot, oksijen* ve *karbondioksittir;* bunların herbiri yüksek basınçlarda zaman zaman ciddi fizyolojik etkilere neden olabilirler.

YÜKSEK AZOT BASINCINDA AZOT NARKOZU

Havanın yaklaşık beşte dördü azottur. Deniz düzeyindeki basınçta azotun vücut işlevi üzerine önemli bir etkisi yoktur; fakat yüksek basınçlarda çeşitli derecelerde narkoza yol açabilir. Dalgıç deniz dibinde bir saat veya daha fazla kalır ve basınçlı hava solursa hafif narkozun ilk belirtisinin görüldüğü derinlik yaklaşık 40 metredir; bu düzeyde neşe belirtileri göstermeye ve dikkatinin çoğunu kaybetmeye başlar. Daha sonra 50-60 metrede sersemlemeye başlar. Dalış yapanın 66-80 metrede gücü önemli ölçüde azalır ve gereken işleri yapmakta çok güçlük çeker. Seksen metreden daha derinde (8,5 atmosfer basıncı) uzun süre kalırsa azot narkozunun bir sonucu olarak genelde dalgıç tamamen iş yapamaz hale gelir.

Azot narkozu alkol zehirlenmesine benzer özelliklere sahiptir ve bu nedenle sıklıkla "derinlik sarhoşluğu" olarak tanımlanır. Narkotik etkinin mekanizmasının tüm gaz anestetiklerdeki ile aynı olduğuna inanılmaktadır. Yani, azot nöronların zarlarındaki yağlı maddelerde erir ve fiziksel etkisi ile zarlardan iyon iletkenliğini değiştirerek nöral uyarılmayı azaltır.

YÜKSEK BASINÇLARDA OKSİJEN TOKSİSİTESİ

Aşırı Yüksek Po_2'nin Kanda Oksijen Taşınması Üzerine Etkisi. Kanda Po_2 100 mm Hg'nın üzerine çıktığı zaman kandaki suda çözünen oksijen miktarı önemli oranda artar. Bu etki **Şekil 45-2**'de gösterilmiştir. Şekilde Bölüm 41'de gösterilen O_2-hemoglobin disosiyasyon eğrisine benzer bir eğri görülmektedir; ancak alveoldeki Po_2 300 mm Hg'yi aşmaktadır. Ayrıca şekilde en alttaki eğride her Po_2 düzeyinde *kan sıvısında çözünmüş oksijen hacmi de gösterilmiştir.* Görüldüğü gibi, alveoldeki Po_2'nin normal sınırları içinde (120 mm Hg'den az), erimiş oksijen kandaki toplam oksijene göre hemen hemen yok gibidir; fakat basınç giderek binlerce milimetre cıvaya yükseldiğinde toplam oksijenin büyük bir kısmı hemoglobine bağlı olana ilaveten kan sıvısında çözünmüş olarak bulunur.

Derinlik (m)	Atmosfer
Deniz seviyesi	1
10.1	2
20.1	3
30.5	4
40.5	5
50.6	6
61.0	7
91.4	10
121.9	13
152.4	16

1 litre — Deniz seviyesi
1/2 litre — 10 m
1/4 litre — 30 m
1/8 litre — 70 m

Şekil 45-1. Deniz derinliğinin basınç (*üstteki tablo*) ve gaz hacimleri (*altta*) üzerine etkileri.

Kanda oksijen (% hacim)
Akciğerlerde oksijen parsiyel basıncı (mm Hg)
0, 760, 1560, 2280, 3040
0, 5, 10, 15, 20, 25, 30
A
B
Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi
Kanda toplam O_2
Hemoglobinle birleşmiş
Kanın su bölümünde çözünmüş
Normal alveol oksijen basıncı
Oksijen zehirlenmesi

Şekil 45-2. Çok yüksek Po_2'lerde plazmada çözünen ve hemoglobine bağlı olan oksijen miktarı.

Yüksek Alveol Po_2'sinin Doku Po_2'si Üzerine Etkisi. Akciğerlerde Po_2'nin yaklaşık 3000 mm Hg (4 atmosfer basıncı) olduğunu farzedelim. **Şekil 45-2**'ye bakıldığında A noktasında gösterildiği gibi, her 100 ml kandaki toplam oksijen miktarının yaklaşık yüzde 29 hacimde olduğu anlaşılır; bu demektir ki yüzde 20'lik hacim hemoglobinle bağlanmış ve yüzde 9'luk hacim de plazmada erimiştir. Bu, kan doku kapillerlerinden geçerken ve dokular normal oksijen miktarını kullanırken (bu her 100 ml kanda 5 ml'dir), doku kapillerini terk ettiği noktada oksijen miktarı hala %24 hacimdedir (Şekilde B noktası). Bu noktada Po_2 hala yaklaşık 1200 mm Hg'dır; bu, oksijenin normal değeri olan 40 mm Hg yerine, son derece yüksek basınçta dokulara verildiği anlamına gelir. Böylece bir kere Po_2 kritik düzeyin üzerine yükseldiğinde hemoglobin-oksijen tampon mekanizması (Bölüm 41'de tartışılmıştır) doku Po_2'sini artık normal güvenlik sınırları olan 20 ile 60 mm Hg arasında tutma yeteneğini gösteremez.

Akut Oksijen Zehirlenmesi. Çok yüksek alveol oksijen basıncında O_2 solunduğunda oluşan aşırı derecede yüksek doku Po_2'si vücudun birçok dokusuna zararlı olabilir. Örneğin, 4 atmosferlik oksijen basıncında oksijen solumak (Po_2 =3040 mm Hg) birçok insanda 30 ile 60 dakika arasında *beyin nöbetlerine ve onu izleyen komaya* neden olur. Nöbetler çok defa bir ön işaret vermeden birden bire gelişir ve kolayca anlaşılabilir nedenlerden dolayı deniz altındaki dalgıçlarda ölümcül olabilirler.

Akut O_2 zehirlenmesinde karşılaşılan diğer belirtiler mide bulantısı, kas krampları, baş dönmesi, görme bozukluğu, iritabilite ve oryantasyon bozukluğunu içermektedir. Egzersiz, O_2 toksisitesine karşı dalgıcın duyarlığını daha çok artırır ve istirahat halindeki bir kişiye göre belirtilerin daha erken ve çok daha şiddetli olarak ortaya çıkmasına neden olur.

Sinir Sistemi Oksijen Toksisitesinin Nedeni Olarak Aşırı Hücreiçi Oksidasyon—"Okside Edici Serbest Radikaller". Molekül halindeki O_2'nin diğer kimyasal bileşikleri oksitleme yeteneği azdır. Bunu yapması için önce oksijenin "aktif" bir forma çevrilmesi gerekir. Birçok aktif oksijen formu vardır; bunlara *serbest oksijen radikalleri* denir. Bunların en önemlilerinden biri *süperoksit serbest radikali* (O_2^-), diğeri de *hidrojen peroksit* formundaki *peroksit radikalidir*. Doku Po_2'si 40 mm Hg normal değerinde bulunduğu zaman bile erimiş molekül halindeki oksijenden sürekli olarak az miktarda okside edici serbest radikaller oluşur. Ama dokular bu serbest radikalleri hızla uzaklaştıran, *peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutazı da* içeren çeşitli enzimler taşırlar. Bu nedenle hemoglobin-oksijen tampon mekanizması uygun işlev yaptığı ve normal doku Po_2'sini koruduğu sürece okside edici serbest radikaller dokularda çok az etkili olacak ya da hiç etkili olmayacak biçimde hızla temizlenir.

Kritik alveol Po_2 değerinin üzerinde (yaklaşık 2 atmosfer Po_2'nin üzerinde), hemoglobin-oksijen tampon mekanizması yetersiz kalır ve o zaman doku Po_2'si yüzlerce ya da binlerce milimetre cıvaya yükselebilir. Bu yüksek oranlarda okside edici serbest radikallerin miktarı onları uzaklaştıracak enzim sistemlerini yetersiz bırakır ve artık hücrelerde ciddi hasar ve hatta öldürücü etki gösterirler. Bu temel etkilerden biri hücrelerin bir çok zar yapılarının temel bileşenleri olan çoklu doymamış yağ asitlerini okside etmektir. Diğer bir etki de, bazı hücresel enzimleri okside etmek ve böylece hücrenin metabolik sistemlerini ağır şekilde haraplamaktır. Sinir dokusu yüksek lipit içeriğinden dolayı özellikle duyarlıdır. Bu nedenle, akut oksijen toksisitesinin akut öldürücü etkilerinin çoğu beynin işlev bozukluğu ile ilgilidir.

Kronik Oksijen Zehirlenmesi Akciğer Yetmezliğine Neden Olur. İnsan, yukarıda belirtilen sinir sisteminin *akut* oksijen toksisitesi gelişmeden, ancak 1 atmosfer oksijen basıncına neredeyse sonsuza kadar maruz kalabilir. Bununla beraber 12 saat kadar 1 atmosfer oksijene maruz kaldıktan sonra, bronş ve alveol çeperinin harabiyetinin neden olduğu *solunum yolu konjesyonu, pulmoner ödem ve atelektazi* gelişmeye başlar. Diğer dokularda olmayan ve akciğerlerde görülen bu etkinin nedeni akciğer yüzeyinin yüksek oksijen basıncına doğrudan maruz kalmasıdır; buna karşılık, hemoglobin-oksijen tampon sistemi nedeniyle oksijen diğer vücut dokularına hemen hemen normal Po_2'de verilir.

DENİZDE BÜYÜK DERİNLİKLERDE KARBONDİOKSİT TOKSİSİTESİ

Eğer dalış malzemesi uygun bir şekilde yapılmış ve çalışıyorsa dalgıcın CO_2 toksisitesinden ileri gelen herhangi bir sorunu olmaz; çünkü derinlik yalnız başına alveollerdeki CO_2 parsiyel basıncını artırmaz. Derinlik vücutta CO_2 oluşum hızını artırmaz; dalgıç normal tidal hacimde solumaya devam ettiği sürece, karbondioksidi oluştuğu kadar dışarı atmayı sürdüreceği için alveoldeki CO_2 parsiyel basıncı normal değerde kalacaktır.

Bununla beraber, dalgıç başlığı ve farklı tip solunum aygıtları gibi bazı tip dalgıç donanımlarında CO_2 sıklıkla aygıtın ölü hava boşluklarında birikir ve dalgıç tarafından tekrar solunur. Alveoldeki karbondioksit basıncı (Pco_2) yaklaşık 80 mm Hg'ya, yani normal alveollerdekinin iki katına çıkıncaya kadar dalgıç artan karbondioksidi kompanse etmek için dakika solunum hacmini en çok 8-11 kat artırmak suretiyle bu birikimi kısmen veya tamamen tolere eder. Alveoldeki Pco_2 80 mm Hg seviyesinin üzerinde olduğunda durum dayanılmaz olur. Sonuçta, solunum merkezi yüksek Pco_2'nin doku metabolizmasına negatif etkilerine bağlı olarak uyarılmak yerine baskılanır. Dalgıcın solunumu kompanse etmek yerine yetersiz kalır. Ayrıca dalgıç ciddi solunum asidozuna girer ve farklı derecelerde letarji, narkoz ve hatta anestezi gibi durumlarla karşılaşır. Bu durum Bölüm 43'de açıklanmıştır.

YÜKSEK BASINCA MARUZ KALAN DALGICIN DEKOMPRESYONU

Kişi uzun bir süre yüksek basınç altında hava solursa vücut sıvılarında eriyen azot miktarı çoğalır. Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Pulmoner kapillerlerden akan kan, solunan hava karışımındaki yüksek basınca kadar azotla doygun olur. Birkaç saat sonra vücudun tüm dokularına, doku azot parsiyal basıncını solunum gazındaki azot basıncına eşit oluncaya kadar yükseltmek için yeterli miktarda azot taşınır.

Azot vücutta metabolize edilmediğinden akciğerlerdeki azot basıncı tekrar azalıncaya kadar tüm vücut dokularında erimiş durumda kalır. Bu durumda azot ters yöndeki solunum süreciyle atılır; fakat bu atım saatler sürer ve *"dekompresyon hastalığı"* denilen birçok problemin kaynağını oluşturur.

Çeşitli Derinliklerde Vücut Sıvılarında Eriyen Azot Hacmi. Deniz düzeyinde, tüm vücutta hemen hemen tam 1 litre azot erimiş haldedir. Bunun yarısından biraz azı vücut suyunda, yarıdan biraz fazlası da vücut yağında erimiş durumdadır. zira azot suya göre yağda beş kat daha fazla eriyebilir.

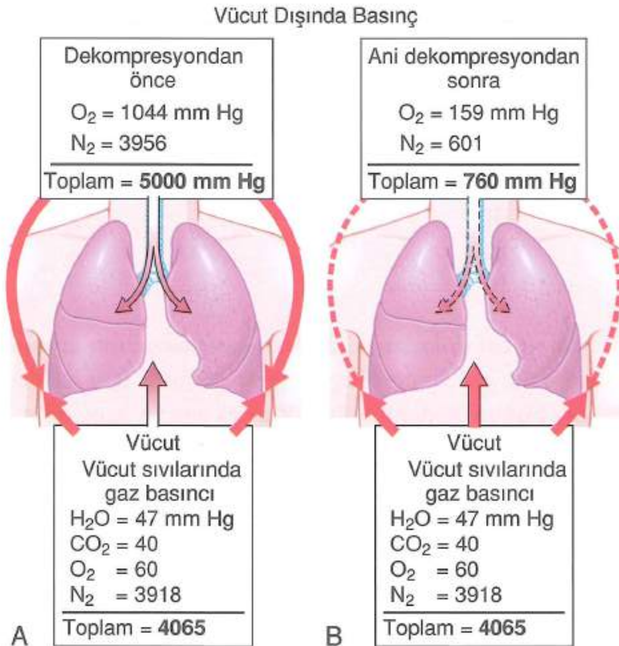
Dalgıç azotla doygunluğa ulaştıktan sonra, farklı derinliklerde vücutta eriyen azotun *deniz düzeyi hacmi* aşağıdaki gibidir:

Metre	Litre
0	1
10	2
30	4
60	7
90	10

Tüm vücut dokularındaki azot gaz basıncının alveollerdeki azot gaz basıncıyla dengeye gelmesi için saatler gerekir. Bunun nedeni şudur: Kan akımı ve azot difüzyonu dengeyi sağlamaya yetecek hızda değildir. Vücut sıvılarında eriyen azot 1 saatten daha az bir sürede hemen tamamen dengeye gelir; fakat yağ dokusu azot taşınması için beş kat daha fazla süreye gerek duyar ve nisbeten zayıf bir kan erişimine sahip olduğu için ancak saatler sonra dengeye ulaşabilir. Bu nedenle eğer kişi sadece birkaç dakika deniz dibinde kalırsa vücut sıvılarında ve dokularında fazla azot erimez; oysa derin düzeyde saatlerce kalırsa hem vücut sıvıları hem de doku yağları azotla neredeyse doygunluğa ulaşırlar.

Dekompresyon Hastalığı (Vurgun, Basınçlı Hava Hastalığı, Caisson Hastalığı, Dalgıç Paralizisi, Disbarizm). Eğer bir dalgıç çok miktarda azotun vücudunda erimesi için yeterince uzun süre deniz dibinde kalır ve daha sonra aniden su yüzeyine dönerse, hücreiçi ya da hücredışı vücut sıvılarında önemli miktarda azot kabarcıkları oluşur ve bu kabarcıklar vücudun hemen herhangi bir bölgesinde oluşan kabarcıkların sayı ve çapına bağlı olarak küçük ya da ciddi hasarlara neden olur; buna *dekompresyon hastalığı* denir.

Kabarcık oluşumunu hazırlayan temel nedenler **Şekil 45-3**'te görülmektedir. **Şekil 45-3*A*** da, dalgıcın dokuları yaklaşık olarak dokulardaki normal azot miktarının 6,5 katı olan yüksek erimiş azot basıncıyla (P_{N_2} = 3918 mm Hg) dengelenmiştir. Dalgıç deniz dibinde kaldığı sürece dıştan vücuduna uygulanan basınç (5000 mm Hg) gazları erimiş halde tutmaya yeterli olacak şekilde tüm vücut dokularına basınç yapar. Fakat dalgıç aniden deniz yüzeyi seviyesine yükselirse (**Şekil 45-3*B***) vücudun dış yüzeyine uygulanan basınç ancak 1 atmosfer (760 mm Hg) olur; buna karşılık vücut iç sıvılarındaki gaz basıncı su buharı, karbondioksit, oksijen ve azot basınçlarının toplamı olarak 4065 mm Hg'dır ve bunun yaklaşık yüzde 97'si erimiş azottan kaynaklanır. Açıkça görüldüğü gibi bu toplam 4065 mm Hg'lık değer, vücudun dışındaki basınç olan 760 mm Hg'lık basınçtan çok daha yüksektir. Bu nedenle, gazlar erimiş durumdan çıkabilir ve hem dokularda hem de kanda birçok küçük damarları tıkayacak şekilde hemen tamamı azottan oluşan kabarcıklar oluşturabilirler. Bazen gazlar kabarcık haline dönüşmeden önce "yüksek derecede doygun" durumda çözünmüş halde saatlerce kalabildikleri için birkaç dakikadan birkaç saate kadar kabarcıklar oluşmayabilir.



Şekil 45-2. Vücudun içinde ve dışında gaz basınçları; **(A)** 5000 mm Hg'lık toplam basınçta hava soluduğunda vücudun yüksek gaz basıncı ile doymasını, **(B)** akciğerin alveol-içi basıncı aniden 5000 mm Hg'dan 760 mm Hg'lık normal basınca döndüğünde dokuda kabarcık oluşumundan sorumlu aşırı vücut içi basıncını göstermektedir.

Dekompresyon Hastalığının Semptomları "Vurgun". Dekompresyon hastalığı semptomlarının çoğu çeşitli dokulardaki kan damarlarının gaz kabarcıklarıyla tıkanması sonucu oluşur. İlk olarak, sadece en küçük damarlar çok küçük kabarcıklar tarafından tıkanır; fakat kabarcıklar birleştikleri için, gittikçe daha büyük damarlar etkilenir. Sonuçta doku iskemisi ve bazen de doku ölümü görülür.

Dekompresyon hastalığı görülen insanların çoğundaki semptomlar bacak ve kolların eklem ve kaslarındaki ağrıdır ve dekompresyon hastalığı gelişenlerin yaklaşık yüzde 85-90'ını etkiler. Eklem ağrısı nedeniyle "vurgun" terimi bu durum için sıklıkla kullanılır.

Dekompresyon hastalığı gelişen bireylerin yüzde 5 ile 10'unda sinir sistemi semptomları görülür. Bunlar, yaklaşık yüzde 5'inde baş dönmesi, felç veya kollaps, yüzde 3'ünde ise bilinç kaybıdır. Felç geçici olabilir; fakat bazı durumlarda hasar kalıcıdır.

Son olarak, dekompresyon hastalığının oluştuğu bireylerin yaklaşık yüzde 2'sinde çok sayıdaki mikrokabarcıkların akciğer kapillerlerini tıkaması sonucu "boğulma" gelişir. Ciddi nefes darlığıyla kendini gösteren bu durum sıklıkla şiddetli pulmoner ödem ve nadiren ölümle sonuçlanır.

Azotun Vücuttan Atılması; Dekompresyon Çizelgeleri. Dalgıç yüzeye yavaşça çıkarılırsa, erimiş azot genellikle dekompresyon hastalığını önlemeye yetecek bir hızla akciğerlerden ekspirasyonla atılabilir. Toplam azotun yaklaşık üçte ikisi 1 saat içinde, yaklaşık yüzde 90'ı da 6 saat içinde serbestlenir.

Amerika Birleşik Devletleri Deniz Kuvvetleri güvenli bir dekompresyon işlemi için özel dekompresyon çizelgesi hazırlamıştır. Öğrenciye dekompresyon süreci hakkında bir fikir vermek için belirtelim. Hava soluyan ve 57 metre derinlikte 60 dakika kalmış olan bir dalgıç aşağıdaki programa göre dekomprese edilir:

15 m derinlikte 10 dakika; 12 m derinlikte 17 dakika; 9 m derinlikte 19 dakika; 6 m derinlikte 50 dakika ve 3 m derinlikte 84 dakika.

Böylece, derinde yalnızca 1 saatlik bir çalışma dönemi için toplam dekompresyon süresi yaklaşık 3 saattir.

Tank Dekompresyonu ve Dekompresyon Hastalığının Tedavisi. Profesyonel dalgıçların dekompresyonu için yaygın kullanılan diğer bir işlem de, dalgıcı basınçlı tanka koymak ve daha sonra yukarıda belirtilen çizelgeyi esas alarak basıncı normal atmosfer basıncına kadar dereceli bir şekilde düşürmektir.

Tankta dekompresyon, yüzeye çıktıktan dakikalar hatta saatler sonra bile dekompresyon hastalığı belirtileri gelişen bireylerin tedavisi için daha da önemlidir. Bu durumda, dalgıç derin bir düzeyde derhal rekomprese edilir. Daha sonra dekompresyon, her zaman kullanılan dekompresyon süresi boyunca defalarca tekrarlanır.

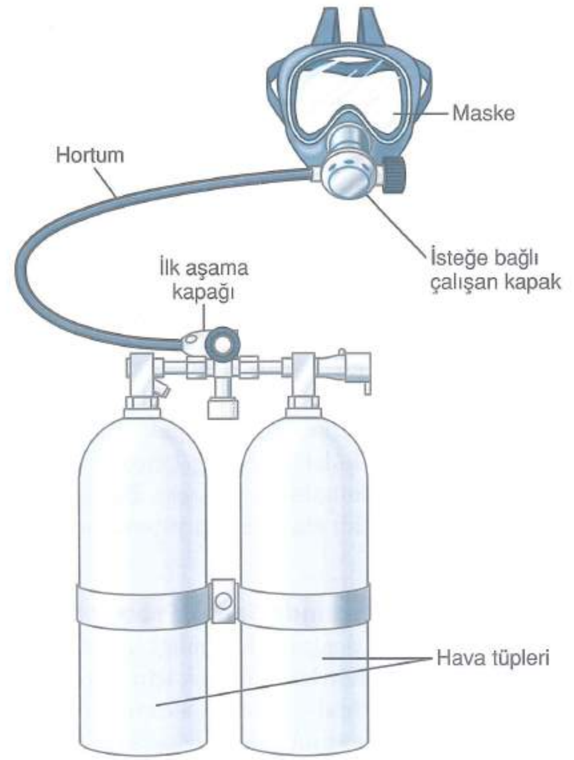
"Doygunluk Dalışı" ve Derin Dalışlarda Helyum-Oksijen Karışımlarının Kullanılması. Dalgıçlar çok derin düzeylerde - 75 m ile 303 m arası - çalışmak zorunda kalırlarsa sıklıkla, çalışacakları ortamdakine yakın bir basınçta komprese kalacak şekilde günlerce veya haftalarca büyük bir tankta yaşarlar. Bu, vücut doku ve sıvılarını, daldıklarında maruz kalacakları gazlarla doygun duruma getirir. Daha sonra çalışmayı takiben aynı tanka döndüklerinde basınçta önemli değişiklikler olmaz ve böylece dekompresyon kabarcıkları oluşmaz.

Çok derin dalışlarda, özellikle doygunluk dalışları esnasında genellikle gaz karışımında üç nedenden dolayı azot yerine helyum kullanılır: (1) azotun ancak beşte biri kadar narkotik etkiye sahiptir; (2) helyum aynı hacimdeki azotun yarısı kadar vücut dokularında erir ve çözünen kısmı azottan birkaç kat daha hızlı bir şekilde doku dışına difüze olur; böylece dekompresyon hastalığı belirtilerini azaltır, ve (3) helyumun düşük yoğunluğu (azot yoğunluğunun yedide biri) solunuma karşı havayolu direncini en az düzeyde tutar. Bu durum son derece önemlidir; çünkü yüksek derecede sıkışan azot öyle yoğunlaşır ki havayolu direnci son derece artar, bazen soluk almak için yapılan dayanıklılık sınırını aşar.

Son olarak, çok derin dalışlarda gaz karışımındaki oksijen konsantrasyonunu azaltmak önemlidir; çünkü aksi durumda oksijen toksisitesi gelişir. Örneğin 210 metrelik (22 atmosfer basıncı) bir derinlikte yüzde birlik bir oksijen karışımı dalgıcın ihtiyaç duyduğu tüm oksijeni sağlayabilir; buna karşılık yüzde ikilik oksijen karışımı (havadaki oran) 30 dakika kadar kısa bir süre içinde, nöbetlere neden olabilecek şekilde 4 atmosferden daha fazla bir Po_2'yi akciğerlere verir.

SUCİĞERİ (SCUBA: SELF-CONTAINED UNDERWATER BREATHING APPARATUS) İLE DALIŞ

1940'lardan önce hemen tüm dalışlar, dalgıca su yüzeyinden havanın pompalandığı bir hortuma bağlı dalgıç başlığı kullanılarak yapılırdı. Daha sonra 1943'te Jacques Cousteau, adı *self-contained underwater breathing apparatus* olan ve herkes tarafından SCUBA olarak bilinen su ciğeri aygıtını yaygınlaştırdı. Tüm spor ve ticari dalışların yüzde 99'dan fazlasında kullanılan SCUBA aygıt tipi **Şekil 45-4**'te gösterilen *isteğe bağlı açık devre sistemidir.* Bu sistem aşağıdaki kısımlardan oluşur: (1) komprese edilen hava veya diğer bazı gaz karışımlarını içeren bir veya daha fazla tank, (2) ilk aşamada tanktan gelen çok yüksek basıncı düşük bir basınç seviyesine getiren "indirgeyici" kapak, (3) havanın hafif bir negatif soluk basıncıyla akciğerlere girişine izin veren ve daha sonra hafif bir pozitif basınçla denize verilmesini sağlayan ("isteğe bağlı") soluk alma ve soluk verme kapak kombinasyonu ve (4) küçük "ölü boşluğu" olan bir maske ve tüp sistemi.



Şekil 45-4. İsteğe bağlı devreye giren açık devre SCUBA aygıtı.

İsteğe bağlı kapak sistemi aşağıdaki gibi çalışır: İlk aşamada indirgeyici kapak, tanktan gelen basıncı azaltır; böylece maskeye gelen hava sadece birkaç mm Hg'lık basınca sahip olup çevredeki su basıncından hafifçe yüksektir. Gaz karışımı sürekli olarak maskeye akmaz. Bunun yerine, her inspirasyonla maske üzerindeki isteğe bağlı çalışan kapaktaki hafif negatif basınç bu kapağın diyaframını içeri doğru çeker ve bu otomatik olarak havanın hortumdan serbestlenerek maskeye ve akciğerlere girişini sağlar. Bu şekilde sadece inhalasyon için gerekli olan hava miktarı maskeye girer. Daha sonra ekspirasyonda hava tanka geri dönemez; bunun yerine denize atılır.

Bu tip suciğerinin kullanılmasında en büyük problem kişinin derinde kalma zamanının sınırlı olmasıdır; örneğin, 60 m derinlikte sadece birkaç dakika kalmak mümkündür. Bunun nedeni, karbondioksidin akciğerlerden temizlenmesi için tanktan çok daha fazla hava akımının gerekli olmasıdır. Derinlik ne kadar artarsa dakikada gerekli olan hava akış *miktarı* o kadar çok olur; çünkü *hacimler* küçük ebatlara sıkıştırılmıştır.

DENİZALTILARDA ÖZEL FİZYOLOJİK PROBLEMLER

Denizaltılardan Kaçış. Aslında denizaltılarla ilgili, özellikle batık bir denizaltıda kaçmak gerektiğinde rastlanan problemler, derin deniz dalışlarında rastlanan problemlerle aynıdır. Özel tipte herhangi bir aygıt kullanmaksızın 90 m kadar derinlikte kaçmak mümkündür. Bununla beraber, teorik olarak uygun solunum aygıtı, özellikle helyum kullanıldığında 180 m ya da daha fazla derinlikte kaçış mümkündür.

Kaçış sırasında en temel problemlerden biri hava embolisinin önlenmesidir. Kişi yukarı çıkarken, akciğerlerdeki gazların genişlemesi ve bazen pulmoner bir damarı yırtması gazların vasküler sisteme geçmesine neden olur ve dolaşımda hava embolisine yol açar. Bu nedenle, kişi yukarı çıkarken sürekli ekspirasyon yapmak için özel bir çaba göstermelidir.

Denizaltının İç Ortamında Sağlık Problemleri. Kaçış bir yana bırakılırsa, denizaltı hekimliği, genellikle denizaltı ortamındaki tehlikeleri önlemek için birçok mühendislik problemlerini ele alır. Birincisi, atom denizaltılarında radyasyon tehlikesi sorunu vardır; fakat uygun korunma ile deniz dibine dalan mürettebatın aldığı radyasyon miktarı deniz yüzeyinin üstünde kozmik ışınlardan alınan radyasyondan daha az bir düzeydedir.

İkinci olarak, zehirli gazlar ara sıra denizaltı atmosferine geçer ve derhal kontrol altında tutulmalıdır. Örneğin, denizaltı ile haftalarca derinde kalma sırasında mürettebatın sigara içmesi, eğer havadan uzaklaştırılmazsa, karbonmonoksit zehirlenmesine neden olacak kadar karbonmonoksidin açığa çıkışına yol açar. Bazen de soğutucu sistemlerdeki tüplerden sızan Freon gazı toksisiteye yol açacak miktara ulaşabilir.

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Yüksek oksijen basıncının *(hiperbarik oksijen)* yoğun okside edici özellikleri, birçok önemli klinik vakada değerli terapötik etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle, şimdi birçok tıp merkezinde hastaların içine yerleştirilerek hiperbarik oksijenle tedavi edilebileceği büyük basınç tankları vardır. Oksijen genellikle 2-3 atmosferlik Po_2'lerde maske ya da trakea içi tüple uygulanır. Bu sırada vücudun dışındaki normal hava da aynı yüksek basınçta tutulur.

Oksijen toksisitesinden sorumlu okside edici serbest radikallerin en azından bazı terapötik yarardan da sorumlu olduklarına inanılmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin özellikle yararlı olduğu bazı durumlar aşağıda belirtilmiştir.

Hiberbarik oksijenin en başarılı kullanımı olasılıkla *gazlı gangren* tedavisinde olmaktadır. Bu duruma neden olan bakteriler *-clostridyum organizmaları-* anaerobik koşullarda en iyi geliştikleri için, yaklaşık 70 mm Hg'dan daha büyük olan oksijen basınçlarında büyümeleri engellenir. Bu nedenle, dokuların hiperbarik oksijenasyonu sıklıkla enfeksiyon sürecini tamamen duraklatır. Böylece, daha önce hemen hemen yüzde 100 öldürücü olan bir durum birçok vakada erken hiperbarik oksijen uygulamasıyla tedavi edilebilmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin kesin yararlı olduğu veya faydalı olabileceği diğer durumlar dekompresyon hastalığı, arteryel gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, osteomiyelit ve miyokard infarktüsüdür.

Kaynaklar

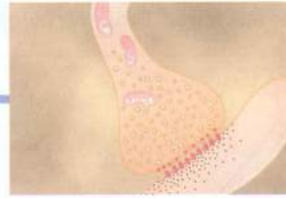
Butler PJ: Diving beyond the limits. News Physiol Sci 16:222, 2001.
Doolette DJ, Mitchell SJ: Hyperbaric conditions. Compr Physiol 1:163, 2011.
Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 317:1140, 1998.
Lindholm P, Lundgren CE: The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. J Appl Physiol 106:284, 2009.
Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, Camporesi EM: Pulmonary gas exchange in diving. J Appl Physiol 106:668, 2009.
Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness. News Physiol Sci 17:77, 2002.
Panneton MW: The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? Physiology (Bethesda) 28:284, 2013.
Pendergast DR, Lundgren CE: The underwater environment: cardiopulmonary, thermal, and energetic demands. J Appl Physiol 106: 276, 2009.
Thom SR: Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. J Appl Physiol 106:988, 2008.
Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE: Decompression illness. Lancet 377:153, 2011.



IX

ÜNİTE

Sinir Sistemi: Genel İlkeler ve Duyu Fizyolojisi



Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların Temel İşlevleri ve Nörotransmiterler

Sinir sistemi, gerçekleştirebildiği düşünce süreçleri ve kontrol eylemlerinin karmaşıklığı yönünden benzersizdir. Her dakika, farklı duysal organlardan ve duysal sinirlerden milyonlarca bitlik bilgi alır ve daha sonra tüm bunları oluşacak bedensel yanıtları belirlemek için bütünleştirir.

Sinir sisteminin bu bölümdeki tartışmasına başlamadan önce, okuyucu zar potansiyeli ilkelerinin, sinirlerde sinyal iletiminin ve sinir-kas kavşağından sinyal aktarımının açıklandığı Bölüm 5 ve 7'yi gözden geçirmelidir.

SİNİR SİSTEMİNİN GENEL DÜZENİ

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ NÖRONU: TEMEL İŞLEVSEL BİRİM

Merkezi sinir sistemi *100 milyardan fazla nöron* içerir. **Şekil 46-1**, beynin motor korteksinde bulunan tipik bir nöronu göstermektedir. Gelen sinyaller, bu nörona, çoğu nöronal dentritlerde bulunan ama hücre gövdesi üzerinde de yer alan sinapslar aracılığıyla girer. Bir nöronda bu şekildeki girdi liflerinin sinaptik bağlantılarının sayısı, farklı nöron tipleri için, birkaç yüz ile 200.000 arasında değişir. Bunun tersine çıkış sinyali, nörondan ayrılan tek bir aksonu kullanır. Daha sonra bu akson sinir sisteminin diğer kısımlarına veya vücudun periferine uzanan pek çok dala ayrılır.

Çoğu sinapsın genel bir özelliği sinyali ileri doğru (önceki nöronun aksonundan sonraki nöronun hücre zarı üzerindeki dentritlerine) geçirmesidir. Bu özellik, özgül sinirsel işlevlerin yapılması için, sinyali gereken yönde gitmeye zorlar.

SİNİR SİSTEMİNİN DUYSAL BÖLÜMÜ—DUYSAL RESEPTÖRLER

Sinir sisteminin pek çok aktivitesi gözdeki görme reseptörleri, kulaktaki işitme reseptörleri, vücudun yüzeyindeki dokunma reseptörleri veya diğer tip reseptörler gibi *duysal reseptörleri* uyaran duysal deneyimlerle başlar. Bu duysal deneyimler, ya beyinden kaynaklanan hızlı tepkilere yol açar ya da deneyimin anısı, gelecekte bedensel tepkiyi belirlemek üzere, dakikalar, haftalar hatta yıllarca beyinde saklanır.

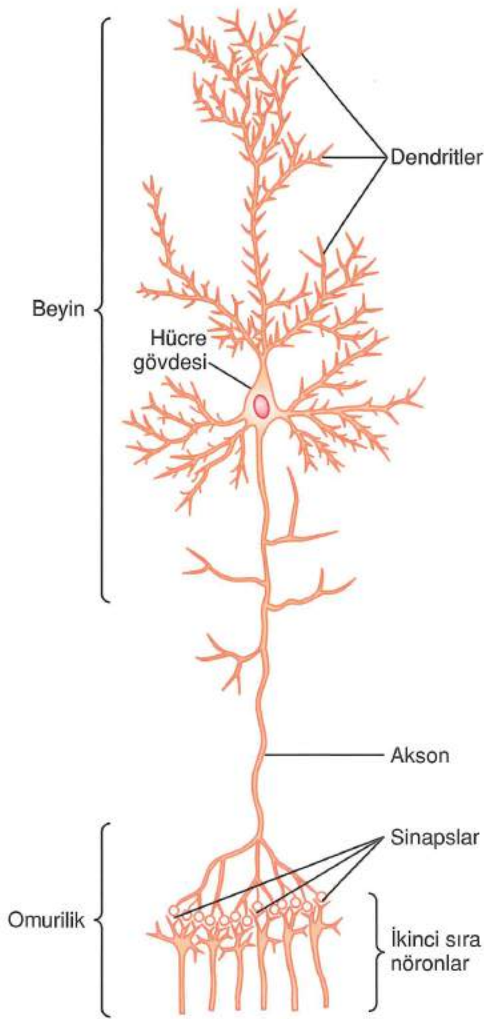
Şekil 46-2, tüm vücut yüzeyindeki ve bazı derin yapılardaki reseptörlerden gelen duysal bilgiyi taşıyan duysal sistemin *somatik* kısmını göstermektedir. Bu bilgi merkezi sinir sistemine periferik sinirler aracılığıyla girer ve (1) omuriliğin tüm seviyeleri, (2) beynin medulla, pons ve mezensefalonundaki retiküler madde, (3) serebellum, (4) talamus ve (5) beyin korteksi alanlarına iletilir.

SİNİR SİSTEMİNİN MOTOR BÖLÜMÜ—UYGULAYICILAR

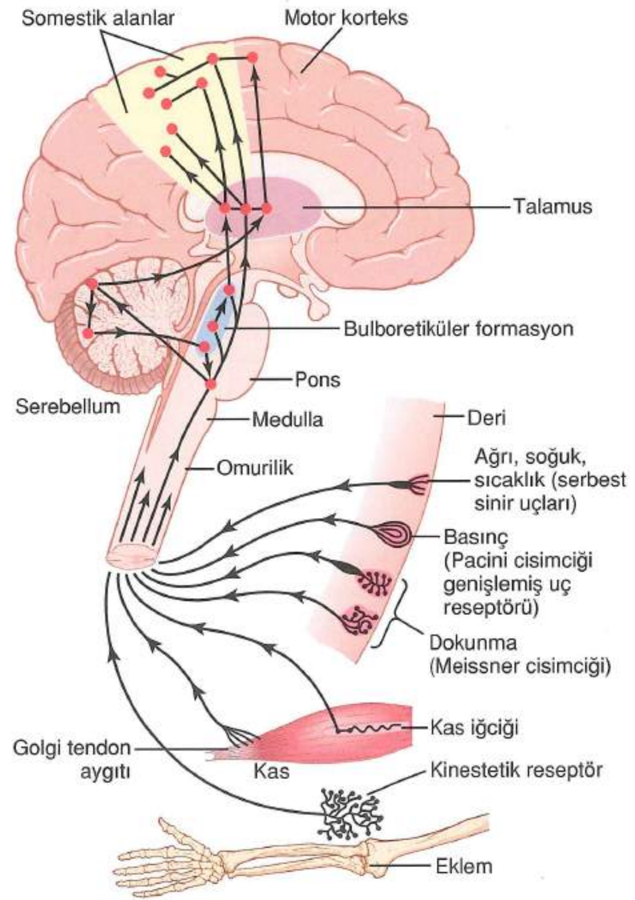
Sinir sisteminin sonuçta en önemli rolü değişik bedensel aktiviteleri kontrol etmektir. Bu, (1) tüm vücuttaki uygun iskelet kaslarının kasılması, (2) iç organlardaki düz kasların kasılması ve (3) vücudun pek çok kısmında bulunan iç salgı ve dış salgı bezlerinden aktif kimyasal maddelerin salgılanması ile gerçekleşir. Bu etkinliklere, bir bütün olarak, sinir sisteminin *motor işlevleri* denir ve sinir sinyallerinin emrettiği işlevleri yapan gerçek anatomik yapılar olan kaslar ve bezler "uygulayıcılar" olarak adlandırılır.

Şekil 46-3, iskelet kası kasılmalarını kontrol eden *"iskelet" motor sinir aksını* göstermektedir. Bu aks ile paralel çalışan diğer bir sistem düz kaslar, bezler ve diğer iç bedensel sistemleri kontrol eden *otonom sinir sistemidir;* bu sistem Bölüm 61'de ele alınacaktır.

Şekil 46-3'de iskelet kaslarının merkezi sinir sisteminin farklı düzeyleri tarafından kontrol edildiğine dikkat ediniz. Bunlar (1) omurilik, (2) medulla, pons ve mezensefalonun retiküler maddesi, (3) bazal gangliyonlar, (4) serebellum ve (5) motor korteksttir. Bu alanların her biri motor kontrol üzerinde kendi özgül rolünü gerçekleştirir. Daha alt bölgeler başlıca duysal uyaranlara karşı oluşan otomatik ve anlık kas yanıtları ile daha yukarıdaki bölgeler ise beynin düşünce süreçleri ile kontrol edilen önceden düşünülmüş karmaşık kas hareketleri ile ilgilidir.



Şekil 46-1. Beyinde büyük bir nöronun yapısı ve önemli işlevsel kısımları. *(Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1987.)*



Şekil 46-2. Sinir sisteminde somatik duysal aks.

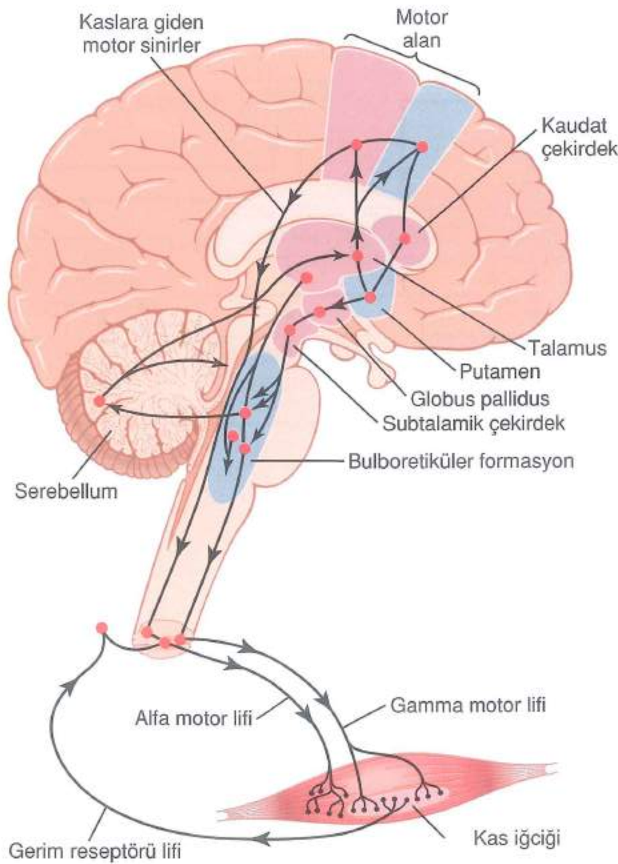
BİLGİNİN İŞLENMESİ-SİNİR SİSTEMİNİN "BÜTÜNLEYİCİ" İŞLEVLERİ

Sinir sisteminin en önemli işlevlerinden biri, gelen bilgiyi *uygun* mental ve motor yanıtları oluşturacak bir biçimde işlemesidir. Beyin bütün duysal bilginin %99'dan fazlasını uygun bulmadığı veya önemli olmadığı için işlemez. Örneğin oturduğumuz zaman giysilere değen vücut bölümlerinden ve uygulanan basınçtan haberdar olmayız. Benzer şekilde dikkatimiz sadece görme alanımızdaki belirli bir nesneye yönelir ve çevremizdeki gürültü bilinçaltı düzeyinde algılanır.

Ancak önemli duysal bilgi zihni uyardığı zaman, istenen yanıtları oluşturmak üzere derhal beynin uygun bütünleyici ve motor bölgelerine yönlendirilir. Bilginin bu şekilde yönlendirilmesi ve işlenmesine sinir sisteminin *bütünleyici işlevi* adı verilir. Bu işlev sayesinde, eğer birey elini sıcak bir sobaya değdirirse, el ani bir yanıtla sobadan uzaklaştırılır. Bu hareketi, tüm vücudu sobadan uzaklaştırmak ve belki de acı ile bağırmak gibi ilişkili yanıtlar izler.

BİLGİNİN İŞLENMESİNDE SİNAPSLARIN ROLÜ

Sinaps, bir nöronun diğerine bağlantı noktasıdır. Bu bölümde sinaptik işlevin ayrıntılarını daha sonra gözden geçireceğiz. Ancak, burada sinapsların sinirsel sinyalin sinir sistemindeki dağılımının yönünü belirlemesindeki önemine işaret ediyoruz. Bazı sinapslar sinyali bir nörondan diğerine kolayca geçirirken diğerlerinde sinyalin geçişi daha zordur. Buna ek olarak sinir sisteminin diğer alanlarından gelen *kolaylaştırıcı* ve *inhibitör* sinyaller sinapsları bazen iletiye açarak bazen de kapatarak sinaptik geçişi kontrol edebilirler. Dahası bazı postsinaptik nöronlar çok sayıda çıkış sinyaline yanıt verirken, diğerleri sadece birkaç çıkış sinyaline yanıt verebilirler. Böylece sinapslar, sıklıkla zayıf sinyalleri durdurup güçlü sinyallerin geçmesine izin vererek ama bazen de zayıf sinyalleri yükselterek ve tüm bu sinyalleri tek bir yön yerine birden çok yöne yönlendirerek seçici bir işlevi yerine getirirler.



Şekil 46-3. Sinir sisteminin iskelet kası motor sinir aksı.

BİLGİNİN SAKLANMASI—BELLEK

En önemli duysal bilginin bile ancak küçük bir kısmı ani motor yanıta neden olur. Bilginin büyük bir kısmı motor aktivitenin gelecekteki kontrolü ve düşünme süreçlerinde kullanımı için depolanır. Depolamanın çoğu *beyin korteksinde* olur; ancak beynin taban bölgeleri ve omurilik bile az miktarda bilgiyi saklayabilir.

Bilginin saklanma sürecine *bellek* denir ve bu da sinapsların bir işlevidir. Böylece belirli tip sinyal her seferinde bir sinaps dizisinden geçer ve bu sinapslar aynı tip sinyali bir dahaki seferde daha kolay iletme yeteneği kazanırlar. Bu sürece *kolaylaştırma* adı verilir. Duysal sinyaller sinapslardan birçok kez geçtikten sonra, sinapslardaki iletim öylesine kolaylaşır ki, duysal girdi olmadığı zaman bile, bizzat beynin kendi oluşturduğu sinyaller aynı sinaps dizisi aracılığıyla impuls iletimine neden olabilir. Her ne kadar algılar sadece duyuların hatırlanması olsa da bu işlem, kişinin kendi duysal deneyimini algılamasına yol açar.

Bellek sürecinde oluşan uzun süreli kolaylaştırmanın kesin mekanizması hakkında bilinenler azdır; ancak bu konuda bilinenler ve duysal bellek sürecinin diğer ayrıntıları Bölüm 58'de gözden geçirilmiştir.

Anılar bir kez sinir sistemine depo edildiğinde bunlar daha sonraki "düşünme" süreci için beynin işleme süreçlerinin bir parçası haline gelirler. Beynin düşünme süreci, yeni duysal deneyimi depolanan bilgiyle karşılaştırır; böylece depolanan bilgi gelecekte kullanılmak üzere önemli yeni duysal bilginin seçilmesine ve uygun depo alanlarına yönlendirilmesine ya da hızlı bedensel bir yanıtı oluşturmak üzere motor alanlara gönderilmesine yardımcı olur.

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİN BAŞLICA DÜZEYLERİ

İnsan sinir sistemi evrimsel gelişiminin her bir basamağından kalıtımsal olarak aktarılmış özel işlevsel yeteneklere sahiptir. Bu mirasın sonucu olarak, merkezi sinir sisteminin üç düzeyi, yani (1) *omurilik* düzeyi, (2) *alt beyin* veya *subkortikal düzey* ve (3) *üst beyin* veya *kortikal düzey*, özgül işlevsel özelliklere sahiptir.

OMURİLİK DÜZEYİ

Omuriliğin sıklıkla sinyalleri sadece vücut çevresinden beyne veya ters yönde yani beyinden vücut bölgelerine ilettiğini düşünürüz. Bu gerçek olmaktan oldukça uzaktır. Omurilik boyun bölgesinden kesilmiş olsa bile birçok organize omurilik işlevi devam eder. Örneğin omurilikteki nöron devreleri (1) yürüme hareketlerine, (2) vücut bölümlerinin ağrılı uyarandan uzaklaştırılmasını sağlayan reflekslere, (3) yer çekimine karşı vücudu desteklemek üzere bacakları sertleştiren reflekslere ve (4) bölgesel kan damarlarını, mide-bağırsak hareketlerini veya idrarın atılmasını kontrol eden reflekslere neden olabilirler. Gerçekte, sinir sisteminin üst seviyeleri sinyallerini doğrudan vücudun periferine göndermez; sinyalleri omurilikteki kontrol merkezlerine göndererek onlara işlevlerini yerine getirmelerini "emreder".

ALT BEYİN VEYA SUBKORTİKAL DÜZEY

Bilinçdışı gerçekleşen aktivitelerin hepsi olmasa da çoğu, beynin alt beyin alanlarında yani, medulla, pons, mezensefalon, hipotalamus, talamus, serebellum ve bazal gangliyonlarda kontrol edilir. Örneğin arter basıncı ve solunumun bu şekildeki kontrolü başlıca medulla ve ponsta gerçekleşir. Dengenin kontrolü serebellumun eski bölgeleri ile medulla, pons ve mezensefalondaki retiküler maddenin ortak bir işlevidir. Besinin tadına yanıt olarak oluşan yalama ve tükürük salgılama gibi beslenme

refleksleri; medulla, pons, mezensefalon, amigdala ve hipotalamustaki alanlar tarafından kontrol edilir. Ek olarak, öfke, heyecan, seksüel yanıtlar, ağrı tepkileri ve hoşlanma tepkisi gibi duygusal kalıplar, serebral korteksin büyük kısımlarının hasarından sonra bile oluşabilir.

ÜST BEYİN VEYA KORTEKS DÜZEYİ

Omurilik ve alt beyin seviyesinde gerçekleşen pek çok sinir sistemi işlevinin açıklanmasından sonra beyin korteksinin yapması için geriye ne kaldığı sorusu akla gelebilir. Bunun yanıtı karmaşıktır; ancak bu yanıtı vermeye serebral korteksin oldukça büyük bir bellek deposu olduğu gerçeği ile başlanabilir. Korteks asla yalnız çalışmaz; daima sinir sisteminin daha alt seviyeleri ile ilişki içindedir.

Korteks olmadan, daha alt beyin düzeylerinin işlevleri sıklıkla tam ve doğru olarak yerine getirilemez. Geniş kortikal bilgi deposu bu işlevleri amaca uygun, tam ve doğru uygulamalara çevirir.

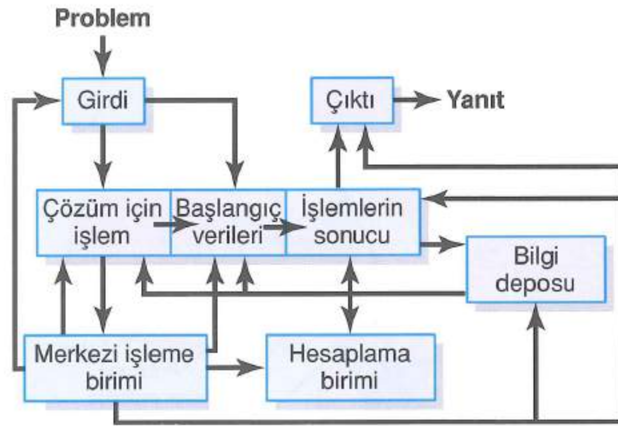
Son olarak, serebral korteks düşünce süreçlerinin çoğu için gereklidir; ama bunu tek başına gerçekleştiremez. Aslında alt beyin merkezleri serebral korteksin *uyanıklığını* sağlar ve böylece onun bellek bankasını beynin düşünce işlevlerine açar. Sonuç olarak, sinir sisteminin her bir bölümü, özgül işlevleri gerçekleştirir. Ama depolanmış bilgi dünyasını zihnin kullanımına açan, beyin korteksidir.

SİNİR SİSTEMİNİN BİR BİLGİSAYAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Bilgisayarlar ilk kez geliştirildikleri zaman, kısa sürede bu makinelerin sinir sistemi ile ortak pek çok özelliğe sahip olduğu görüldü. İlk olarak bütün bilgisayarlar sinir sisteminin duysal bölümüne karşılık gelen bir girdi devresine ve sinir sisteminin motor bölümüne karşılık gelen bir çıktı devresine sahiptir.

Basit bilgisayarlarda çıkış sinyalleri, omuriliğin basit reflekslerine benzer bir şekilde, giriş sinyalleri ile doğrudan kontrol edilir. Daha karmaşık bilgisayarlarda, çıkış sinyali, hem giriş sinyalleri ile hem de bilgisayar hafızasında depolanmış olan bilgi ile belirlenir. Bu durum, daha karmaşık reflekslere ve sinir sistemimizin üst seviyelerindeki bilgi işleme süreçlerine benzerdir. Ayrıca bilgisayarlar daha karmaşık sistemler haline geldikçe, bütün işlemlerin sırasını belirleyecek *merkezi işleme birimi* denilen birimin sisteme eklenmesi gerekli hale gelmiştir. Bu birim beynimizde işleyen ve dikkatimizi önce bir düşünce, duygu ya da motor aktiviteye, sonra da diğerine yönelterek bir seri karmaşık düşünce veya hareketi gerçekleştiren kontrol mekanizmalarının bir benzeridir.

Şekil 46-4, bir bilgisayarın basitleştirilmiş şemasını göstermektedir. Bu şemanın kısaca incelenmesi bile onun sinir sistemi ile olan benzerliğini ortaya koyar. Genel amaçlı bir bilgisayarın temel bileşenlerinin, insan sinir sistemine benzer olması, beynin basitçe sürekli olarak duysal bilgiyi toplayan ve bu bilgiyi depolanmış bilgiyle birlikte günlük bedensel aktivitenin akışını hesaplamak için kullanılan bir bilgisayar olduğunu göstermektedir.



Şekil 46-4. Çok amaçlı elektronik bilgisayarın şeması. Temel bileşenleri ve birbirleriyle ilişkileri gösterilmektedir.

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ SİNAPSLARI

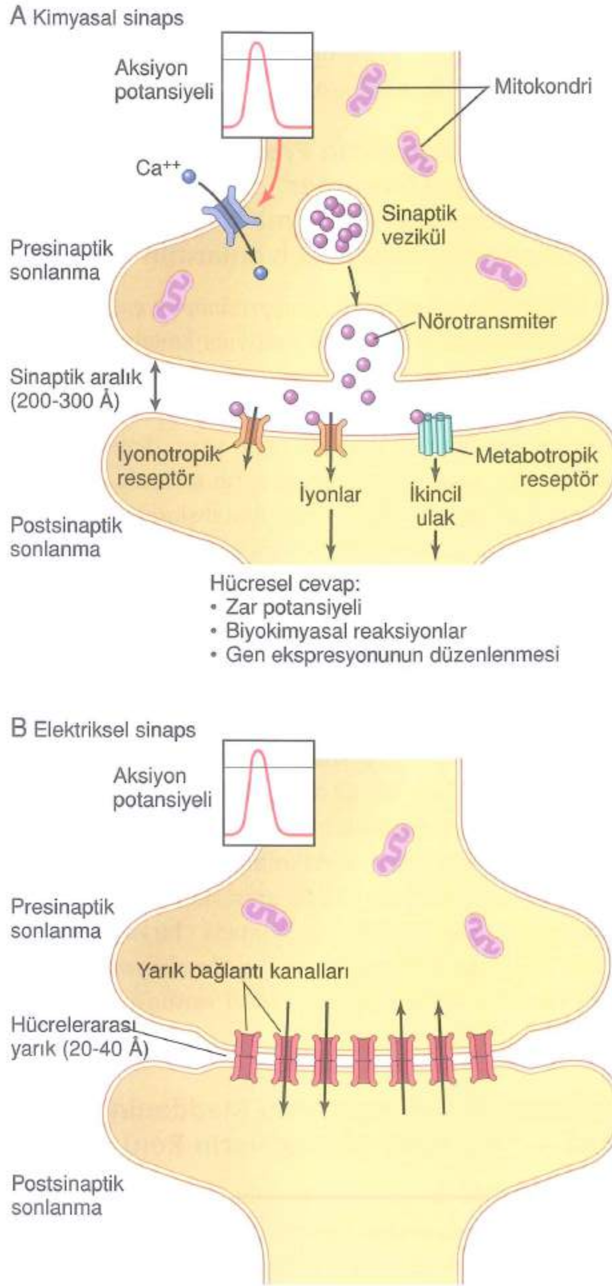
Bilgi, merkezi sinir sisteminde nöron dizileri boyunca birinden diğerine aktarılan ve basitçe "*sinir impulsu*" olarak adlandırılan sinir aksiyon potansiyelleri şeklinde iletilir. Buna ek olarak her impuls (1) bir nörondan diğerine geçerken duraklatılabilir, (2) tek bir impulstan yineleyen impulslara dönüştürülebilir veya (3) peşpeşe nöronlarda son derece karmaşık impuls desenlerini oluşturmak üzere diğer nöronlardan gelen impulslarla bütünleştirilebilir. Bütün bu işlevler *nöronların sinaptik işlevleri* olarak sınıflandırılabilir.

SİNAPS TİPLERİ-KİMYASAL VE ELEKTRİKSEL SİNAPSLAR

Başlıca iki tip sinaps bulunmaktadır. Bunlar (1) *kimyasal sinaps* ve (2) *elektriksel sinaps*tır (**Şekil 46-5**).

Merkezi sinir sisteminde sinyal iletimi için kullanılan sinapsların hemen tümü *kimyasal sinapslar*dır. Bu tür sinapsların ilk nöron sinir son ucundan sinaptik aralığa *nörotransmiter* (veya sıklıkla *transmiter madde*) adı verilen bir kimyasal madde salgılar ve bu aracı madde sonraki nöronun zarında bulunan bir protein reseptöre tutunarak bu nöronu uyarır, baskılar veya bu nöronun diğer yollardan gelen uyarılara duyarlılığını değiştirir. Günümüze kadar 40'dan fazla önemli nörotransmiter bulunmuştur. Bunların en iyi bilinenlerinden bazıları asetilkolin, norepinefrin, epinefrin, histamin, gama-aminobütirik asit (GABA), glisin, serotonin ve glutamat'tır.

Elektriksel sinapslarda, komşu hücrelerin sitoplazmaları, bir hücrenin iç ortamından diğerinin iç ortamına serbest iyon hareketine izin veren *yarık bağlantılar* denilen



Şekil 46-5. Kimyasal sinapsın **(A)** ve elektriksel sinapsın **(B)** fizyolojik anatomisi.

iyon kanal öbekleri ile doğrudan bağlantılıdır. Bu bağlantılar Bölüm 4'de gözden geçirildi ve aksiyon potansiyellerinin bir düz kas hücresinden komşu düz kas hücresine (Bölüm 8) ve bir kalp kası hücresinden komşu kalp kası hücresine (Bölüm 10) yarık bağlantılar veya diğer benzer bağlantılar yolu ile iletildiği tartışıldı.

Her ne kadar, beyindeki sinapsların çoğu kimyasal sinapslar ise de, merkezi sinir sisteminde her iki sinaps tipi birlikte var olabilir ve etkileşebilir. Elektriksel sinapsların iki yönlü iletebilirliği, bağlantılı büyük nöron gruplarının aktivitesinin kontrol edilmesine yardımcı olur. Örneğin, elektriksel sinapslar bir grup bağlantılı nöronda eş zamanlı eşik-altı depolarizasyonların rastlantısallığının belirlenmesinde kullanışlıdır; bu bir grup bağlantılı nöronun nöronal duyarlılığının artmasına olanak verir ve onları eş zamanlı ateşlemeye teşvik eder.

Kimyasal Sinapslarda "Tek-Yönlü" İletim. Kimyasal sinapslar, onları sinir sisteminin büyük kısmında sinyal iletiminde cazip kılan oldukça önemli bir özelliğe sahiptirler. Bu sinapslar sinyali daima tek yönde, yani *presinaptik nöron* adı verilen ve transmiteri salgılayan nörondan *post-sinaptik nöron* adı verilen ve transmiterin etki ettiği nörona doğru iletirler. Bu, kimyasal sinapslardaki *tek-yönlü iletim ilkesidir* ve sıklıkla her iki yönde de iletim yapabilen elektriksel sinapslardan oldukça farklıdır.

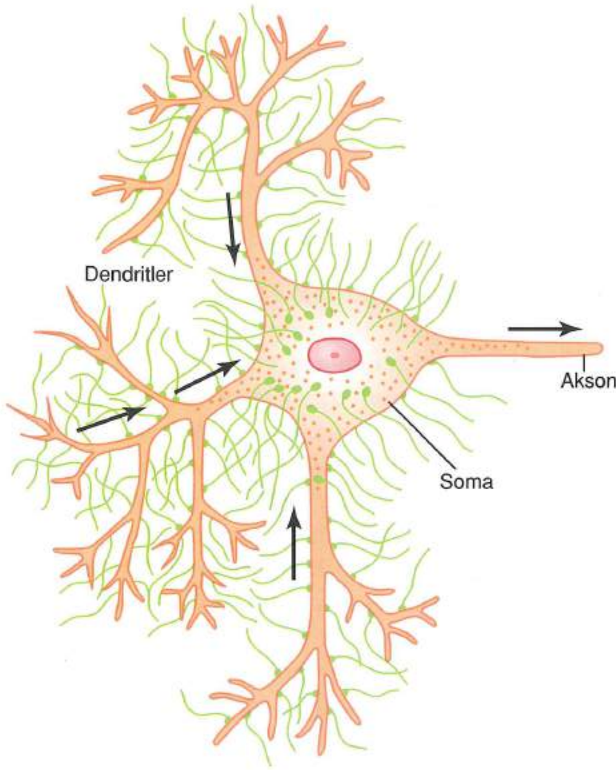
Tek yönlü iletim mekanizması sinyallerin özgül amaçlara yönlendirilmesine izin verir. Gerçekten, hem sinir sistemi içinde hem de periferik sinir sonlanmalarında sinir sisteminin sayısız algılama, motor kontrol, bellek ve pek çok diğer işlevi yapmasına izin veren sinyalin bu özelleşmiş iletimidir.

SİNAPSLARIN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Şekil 46-6, omuriliğin ön boynuzundaki tipik bir *ön motor nöronu* göstermektedir. Bu nöron, nöron gövdesi, yani *soma,* somadan çıkan ve omurilikten çıkarak periferik sinir içine giren tek bir *akson* ve omurilikte 1 mm kadar uzakta dallanan çok sayıda *dendrit* olmak üzere başlıca üç kısımdan oluşmaktadır.

Motor nöronun soması ve dendrit yüzeylerinde, sayısı 10.000 ile 200.000 arasında değişen ve *presinaptik sonlanma* adı verilen küçük düğümler vardır. Bu sonlanmaların yaklaşık %80-95'i dendrit yüzeylerinde, %5-20'si somada bulunur. Bu presinaptik sonlanmalar diğer nöronlardan kaynaklanan sinir liflerinin uçlarıdır. Presinaptik sonlanmaların bir kısmı *uyarıcıdır;* yani postsinaptik nöronu uyaran bir nörotransmiter salgılarlar. Diğer presinaptik sonlanmalar ise *inhibitördür;* yani postsinaptik nöronu baskılayan bir nörotransmiter salgılarlar.

Beynin ve omuriliğin diğer bölümlerindeki nöronlar, ön motor nörondan (1) hücre somalarının büyüklüğü, (2) neredeyse sıfırdan yakın olandan birkaç cm'ye kadar değişen uzunlukları ile dendritlerin uzunluk, sayı ve büyüklüğü, (3) aksonun uzunluk ve büyüklüğü ve (4) birkaç tane ile 200.000 arasında değişen presinaptik sonlanma sayısı ile farklıdır. Bu farklılıklar, sinir sisteminin farklı bölümlerindeki nöronların gelen sinaptik sinyallere farklı tepki vermelerini ve böylece pek çok farklı işlevleri yapmalarını sağlar.



Şekil 46-6. Tipik bir ön motor nöronun soma ve dendritleri üzerinde presinaptik sonlanmalar gösterilmiştir. Tek aksona da dikkat ediniz.

Presinaptik Sonlanmalar. Elektron mikroskopik çalışmalar presinaptik sonlanmaların anatomik şekillerinin değiştiğini ama sıklıkla yuvarlak veya oval küçük yumrulara benzediklerini göstermektedir. Bu nedenle bunlara *sinaptik düğüm, son-ayak, düğme veya terminal yumru* gibi isimler verilmektedir.

Şekil 46-5A, bir postsinaptik nöronun zarının yüzeyinde tek bir presinaptik sonlanmadan oluşan bir sinapsın basit yapısını göstermektedir. Presinaptik sonlanma, 200-300 angstrom genişlikte bir *sinaptik aralık* ile postsinaptik nöron somasından ayrılmıştır. Presinaptik sonlanma sinapsın uyarıcı veya inhibitör işlevi açısından önemli olan iki içyapıya sahiptir: *transmiter vezikülleri* ve *mitokondriler.* Transmiter veziküller, sinaptik aralığa serbestlendikleri zaman postsinaptik nöronu *uyaran* (eğer zar uyarıcı reseptörleri içeriyorsa) veya *baskılayan* (eğer zar inhibitör reseptörleri içeriyorsa) *transmiter,* bulundururlar. Mitokondriler ise, yeni transmiterin sentezi için gerekli enerjiyi sağlayacak olan adenozin trifosfatı (ATP) üretirler.

Aksiyon potansiyeli presinaptik sonlanmaya ulaştığı zaman, presinaptik zarın depolarizasyonu az miktarda vezikülün yarığa boşalmasına neden olur. Serbestlenen transmiter postsinaptik zarın geçirgenlik özelliklerinde ani bir değişikliğe ve bunun sonucunda da nöronun reseptör özelliğine bağlı olarak postsinaptik nöronun uyarılmasına ya da inhibisyonuna neden olur.

Aksiyon Potansiyelinin Presinaptik Sonlanmadan Transmiter Serbestlenmesine Yol Açma Mekanizması—Kalsiyum İyonlarının Rolü

Presinaptik sonlanmanım zarına *presinaptik zar* denir. Bu zar çok miktarda *voltaj-kapılı kalsiyum kanalına* sahiptir. Bir aksiyon potansiyeli presinaptik zarı depolarize ettiği zaman, bu kalsiyum kanalları açılır ve kalsiyum iyonunun sonlanmanım içine akmasına izin verir. Sonlanmadan sinaptik yarığa salgılanan transmiterin miktarı, giren kalsiyum iyonlarının sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Kalsiyum iyonlarının transmiter salgılanmasına neden olma mekanizması, tam olarak bilinmemekle birlikte aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştiğine inanılmaktadır:

Kalsiyum iyonları, presinaptik sonlanmaya girdiklerinde, presinaptik zarın iç yüzünde *serbestleme bölgeleri* denilen özel protein moleküllerine bağlanırlar. Bu bağlanma zar boyunca serbestleme bölgelerinin açılmasına neden olur ve her bir aksiyon potansiyelinden sonra birkaç transmiter vezikülünün içeriğini sinaptik yarığa boşaltmasına izin verir. Asetilkolin depolayan veziküllerin her birinde 2000 ile 10.000 arası molekül asetilkolin bulunur ve presinaptik sonlanmada birkaç yüzden, 10.000'den daha fazlasına kadar sayıda aksiyon potansiyelini iletmeye yetecek kadar vezikül vardır.

Postsinaptik Nöronda Aracı Maddenin Etkisi — "Reseptör Protein"lerin Rolü

Şekil 46-5A'da da gösterildiği gibi postsinaptik nöron zarı çok miktarda *reseptör proteinleri* içerir. Bu reseptörlerin molekülleri iki önemli bileşen içerir: (1) zardan sinaptik yarığa doğru bir çıkıntı yapan ve presinaptik sonlanmadan gelen aracı maddeyi bağlayan *bağlama bileşeni* ve (2) postsinaptik nöronun içine doğru ve postsinaptik zarın tüm eni boyunca yerleşen bir *hücreiçi bileşen.* Reseptör aktivasyonu 2 yoldan biri ile postsinaptik hücredeki iyon kanallarının açılmasını kontrol eder: (1) iyon kanalına doğrudan bağlanıp ("gating, kapılama") zardan özgül tipte iyonların geçmesine izin vererek veya (2) bir iyon kanalı olmayan ama hücre sitoplazması içinde oluşarak postsinaptik nöronda bir veya birden çok molekülü aktive eden bir "*ikinci haberciyi*" aktifleyerek. Bu maddeler özgül hücresel işlevleri artırır veya azaltır.

Doğrudan iyon kanallarını kapılayan nörotransmiter reseptörler *iyonotropik reseptörler*; ikinci haberciler vasıtasıyla etki edenlere ise *metabotropik reseptörler* denir.

İyon Kanalları. Postsinaptik nöron zarındaki iyon kanalları genellikle iki tiptir: (1) açık olduğu zaman sıklıkla sodyum iyonunun ama bazen de potasyum ve/veya kalsiyum iyonunun geçmesine izin veren *katyon kanalları* ve (2) başlıca klorür iyonlarının ama ek olarak ve çok az miktarda diğer anyonların geçmesine izin veren *anyon kanalları*.

Sodyum iyonlarını ileten *katyon kanallarının* içi negatif yüklüdür. Bu yükler, kanal çapı hidrate sodyum iyonunun çapından daha büyük bir çapa ulaştığı zaman pozitif yüklü sodyum iyonlarını kanal içine doğru çeker. Ama aynı negatif yükler, *klorür iyonlarını* ve *diğer anyonları iter* ve onların geçişini önler.

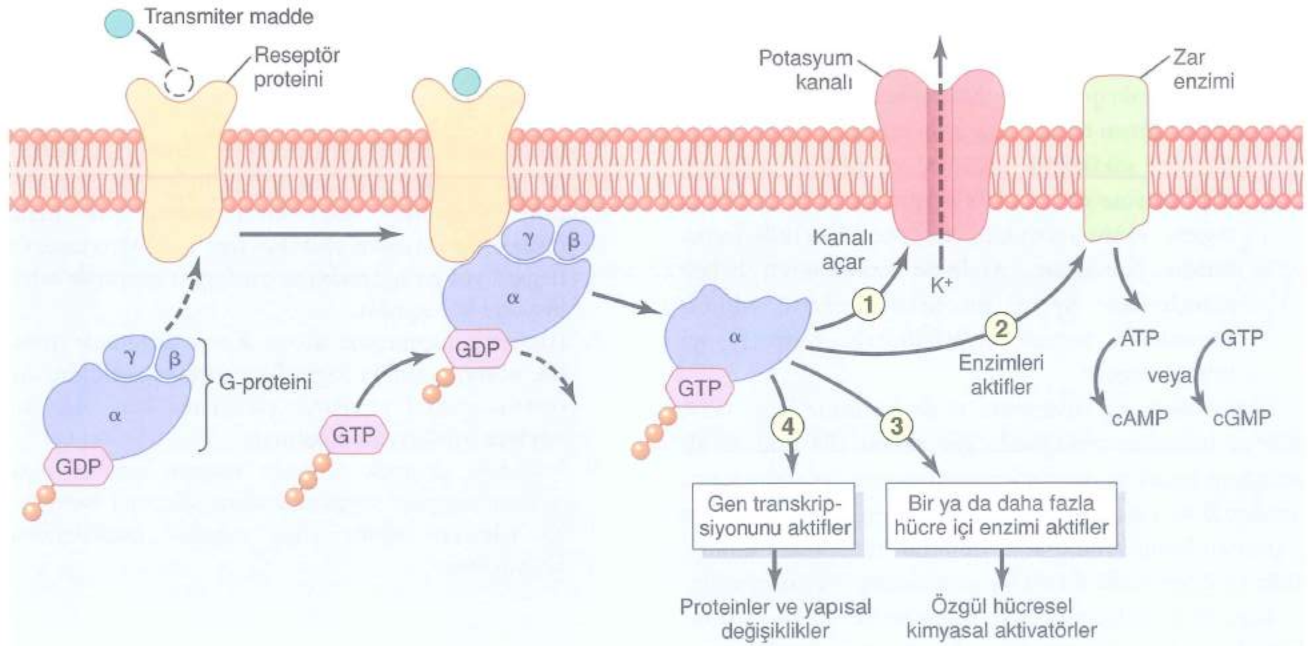
Anyon kanallarına gelince, kanal çapı yeteri kadar genişlediğinde, klorür iyonları kanalın içine girer ve diğer ucundan çıkarlar; ancak sodyum, potasyum ve kalsiyum katyonlarının hidrate şekilleri çok büyük olduğundan bu kanallardan geçişleri engellenir.

Daha sonra göreceğimiz gibi, katyon kanalları açılıp pozitif yüklü sodyum iyonları hücreye girdikleri zaman bu iyonların pozitif elektriksel yükü o nöronun uyarılmasına neden olur. Bu nedenle katyon kanallarını açan aracı maddeler, *eksitatör aracı madde* olarak adlandırılır. Bunun aksine, anyon kanallarını açıp negatif elektriksel yüklerin hücreiçine girmesini sağlayan ve o nöronu baskılayan aracı maddeler ise *inhibitör aracı maddeler* olarak isimlendirilir.

Bir nörotransmiter bir iyon kanalını aktiflediği zaman, kanal genellikle milisaniyenin bir bölümü içerisinde açılır ve transmiter madde artık ortamda bulunmadığı zaman da eş hızla kapanır. İyon kanallarının açılma ve kapanması postsinaptik nöronun çok hızlı kontrolü için bir yol sağlar.

Postsinaptik Nöronda "İkinci Haberci" Sistem. Belleğin işlenmesi gibi sinir sistemine ait pek çok süreç, başlangıçtaki aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra nöronlarda saniyelerden aylara kadar değişen süreler içinde gerçekleşen uzun süreli değişimlerin varlığını gerektirir. İyon kanalları, aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra milisaniyenin bölümleri içinde kapandıkları için bahsedilen postsinaptik nörondaki uzun süreli değişmelerden sorumlu olamazlar. Bunun yerine postsinaptik nöronun içinde bulunan "ikinci haberci" denilen bir kimyasal sistemin aktivasyonu, çoğu kez, postsinaptik nöronda uzun süreli uyarılmaya veya inhibisyona neden olur ve bu olduğunda, uzun süreli etkileri ikinci haberci oluşturur.

İkinci haberci sistemlerinin birkaç tipi vardır. En çok bilinenlerden biri *G proteinleri* denilen proteinleri kullanan tiptir. **Şekil 46-7,** bir zar reseptör G proteinini göstermektedir. Aktif durumda olmayan G protein kompleksi sitozolde serbest durumdadır ve GDP ile birlikte üç



Şekil 46-7. Birinci nörondaki transmiter madde ile ikinci nöronun sitoplazmasma öncelikle bir G-proteini serbestleyerek ikinci nöronun aktive edilmesini sağlayan "ikinci haberci" sistem. Şekilde G-proteinin birbirini izleyen dört olası etkisi gösterilmektedir. 1. İkinci nöronun zarındaki iyon kanallarının açılması, 2. nöronun zarındaki enzim sisteminin aktive edilmesi, 3. hücreiçi enzim sisteminin aktive edilmesi; ve/ veya 4. ikinci nöronda gen transkripsiyonunun oluşması. G proteininin inaktif duruma dönmesi, α alt birimine bağlı guanozin trifosfat (GTP), guanozin difosfata (GDP) hidrolize olduğunda olur ve bu durumda β ve gama alt birimleri yeniden α alt birimine tutunur.

bileşenden oluşur: G proteininin aktivatör kısmına bağlı olan bir alfa (α) bileşeni ve alfa bileşenine bağlı beta (β) ve gama (γ) bileşenleri. G protein kompleksi GDP'ye bağlı kaldıkça inaktif durumda kalır.

Bir sinir impulsunu takiben bir nörotransmiter ile aktive edildiğinde reseptör konformasyonel bir değişikliğe uğrar ve G proteini için bir bağlanma bölgesini açığa çıkarır; G proteini bu reseptör bölgesine bağlanır. Bu süreç α alt biriminin GDP'yi bırakmasına izin verir ve eş zamanlı olarak GTP bağlanırken kompleksin β ve γ bileşenlerinden ayrılır. Ayrılmış α-GTP kompleksi, artık hücrenin sitoplazmasında serbestçe hareket edebilir ve nöronun özelliğine bağlı olarak bir veya birden çok işlevi yerine getirir. Oluşabilecek aşağıdaki dört değişiklik **Şekil 46-7**'de gösterilmiştir.

1. *Postsinaptik hücre zarı boyunca özgül iyon kanallarının açılması.* Şeklin sağ üst köşesinde G proteinine yanıt olarak açılan bir potasyum kanalı görülmektedir. Bu kanal ikinci haberci sistemini kullanmayan ve doğrudan aktifleşerek hızla kapanan iyon kanallarının tersine uzun süre açık kalır.
2. *Nöronda siklik adenozin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfatın (cGMP) aktivasyonu.* cAMP veya cGMP, nörondaki çok özel metabolik yolları aktive ederek nöronun uzun süreli uyarılabilirliğini değiştiren yapısal değişiklikler de dahil pek çok kimyasal sonucu başlatabilir.
3. *Bir veya daha fazla sayıda hücreiçi enziminin aktivasyonu.* G proteini bir veya daha fazla hücreiçi enzimini doğrudan aktive edebilir. Sonrasında bu enzimler hücrede pek çok özgül kimyasal reaksiyondan herhangi birine neden olabilir.
4. *Gen transkripsiyonun aktivasyonu.* Gen transkripsiyonu, nöron içinde yeni proteinlerin oluşmasına ve böylece metabolik yolların ve nöron yapısının değişmesine neden olabileceğinden, ikinci haberci sistem aktivasyonunun en önemli etkilerinden biridir. Gerçekten, özellikle uzun süreli bellek süreçlerinde uygun bir şekilde aktive edilmiş nöronlarda yapısal değişikliklerin oluştuğu iyi bilinmektedir.

G proteinin inaktivasyonu α alt birimine bağlı GTP, GDP'ye hidrolize olduğunda gerçekleşir. Bu etki, α alt biriminin hedef proteininden ayrılmasına, ve daha sonra yeniden β ve γ alt birimleri ile birleşmesine neden olarak G protein kompleksini aktif olmayan durumuna dönüştürür ve dolayısıyla ikinci haberci sistem etkisizleştirilir.

İster G proteini tipi ister diğer tipler olsun, nörondaki ikinci haberci sistemin aktivasyonu, farklı nöron yollarının uzun süreli yanıt özelliklerini değiştirmede oldukça önemlidir. Bu konuya, sinir sisteminin bellek işlevini daha detaylı olarak tartışacağımız (Bölüm 58'de) yeniden döneceğiz.

Postsinaptik Zarda Uyarıcı ve İnhibitör Reseptörler

Bazı postsinaptik reseptörler, aktive olduklarında, postsinaptik nöronun uyarılmasına, diğerleri ise inhibisyonuna neden olurlar. Uyarıcı reseptörlerin yanısıra inhibitör reseptörlerin de bulunmasının önemi, sinir sistemine işlevlerinde kendini sınırlamaya ve uyarılmaya izin veren bir ek boyut kazandırmasıdır.

Uyarılma ya da inhibisyona neden olan farklı reseptörler tarafından kullanılan farklı molekül düzeyindeki ve zara özgü mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

Uyarılma

1. *Çok miktarda pozitif elektriksel yükün postsinaptik hücrenin içine akmasına izin vermek üzere sodyum kanallarının açılması.* Bu akış, hücreiçi zar potansiyelini uyarılma için eşik değere doğru pozitif yönde yükseltir. Uyarılma oluşturmak için en yaygın olarak kullanılan yol budur.
2. *Klorür ve/veya potasyum kanalları aracılığıyla baskılanmış ileti.* Bu, postsinaptik nöronun içine negatif yüklü klorür iyonlarının girişini veya postsinaptik nöronun dışına pozitif yüklü potasyum iyonlarının çıkışını azaltır. Her iki durumda da hücreiçi zar potansiyeli normalde olduğundan daha pozitiftir.
3. *Hücre aktivitesinin uyarmak üzere postsinaptik nöronun iç metabolizmasında bazı değişiklikler veya* bazı durumlarda, uyarıcı zar reseptörlerinin sayının artırılması veya inhibitör zar reseptörlerinin sayının azaltılması.

İnhibisyon

1. *Postsinaptik nöron zarı boyunca klorür iyon kanallarının açılması.* Bu, negatif yüklü klorür iyonlarının postsinaptik hücrenin dışından içine hızla difüzyonuna neden olur; böylece içe doğru taşınan negatif yükler iç tarafın negatifliğini artırarak inhibisyona yol açarlar.
2. *Potasyum iyonlarının nöron dışına iletiminde artış.* Bu, nöron içindeki negatifliği artıracak şekilde, dış ortama pozitif iyonların çıkmasına izin verir ve böylece inhibisyon oluşturur.
3. İnhibitör sinaptik reseptör sayısını artıran veya uyarıcı reseptör sayısını azaltan hücresel metabolik işlevleri inhibe eden *reseptör enzimlerinin aktivasyonu.*

SİNAPTİK ARACI MADDE OLARAK İŞLEV GÖREN KİMYASAL MADDELER

Elliden fazla kimyasal maddenin sinaptik aracı madde olarak işlev gördüğü ispatlanmış veya ileri sürülmüştür.

Tablo 46-1 Küçük-Moleküllü, Hızlı Etkili Aracı Maddeler

Sınıf I
Asetilkolin
Sınıf II: Aminler
Norepinefrin
Epinefrin
Dopamin
Serotonin
Histamin
Sınıf III: Amino Asitler
Gama-aminobütirik asit (GABA)
Glisin
Glutamat
Aspartat
Sınıf IV
Nitrik oksit

Bunların birçoğu, sinaptik aracı maddeleri iki grup halinde verecek şekilde, **Tablo 46-1** ve **Tablo 46-2**'de listelenmiştir. Bir grup, *hızlı etki eden küçük moleküllü aracı maddeleri* kapsar. Diğeri ise, daha büyük molekül büyüklüklerine sahip, genellikle daha yavaş etkili *nöropeptitleri* içerir.

Küçük moleküllü, hızlı etkili aracı maddeler, beyne duysal sinyallerin iletilmesi veya kaslara motor sinyallerin gönderilmesi gibi en akut yanıtlara neden olan aracı maddelerdir. Tersine nöropeptitler, nöronların reseptör sayısında değişmeler, belirli tip iyon kanallarının uzun süreli açılma veya kapanmaları ve hatta sinapsların sayı ve büyüklüklerinde oluşan değişmeler gibi uzun süreli etkilere neden olurlar.

Küçük–Moleküllü Hızlı Etkili Aracı Maddeler

Çoğu durumda küçük moleküllü aracı maddeler presinaptik sonlanmanın sitozolünde sentezlenir ve sonlanmadaki aracı madde veziküllerinin içine aktif taşıma yolu ile alınır. Daha sonra presinaptik terminale bir aksiyon potansiyeli ulaştığında, birkaç vezikül içeriğini sinaptik aralığa boşaltır. Bu, daha önce açıklanan mekanizmalar ile, bir milisaniye veya daha kısa bir sürede gerçekleşir. Küçük moleküllü aracı maddenin postsinaptik nöronun zar reseptörü üzerindeki etkisi de bir milisaniye veya daha kısa sürer. En sık gözlenen etki iyon kanallarının iletkenliğini artırmak veya azaltmaktır. Örneğin, sodyum iletkenliğindeki artış uyarılmaya, klorür veya potasyum iletkenliğindeki artış ise inhibisyona neden olur.

Tablo 46-1 Nöropeptitler, Yavaş Etkili Aracı Maddeler ya da Büyüme Faktörleri

Hipotalamik Serbestletici Hormonlar
Tirotropin-serbestletici hormon
Luteinizan hormon-serbestletici hormon
Somatostatin (büyüme hormonu inhibitör faktör)
Hipofiz Peptitleri
Adrenokortikotropik hormon
β-Endorfin
α-Melanosit-uyarıcı hormon
Prolaktin
Luteinizan hormon
Tirotropin
Büyüme hormonu
Vazopresin
Oksitosin
Bağırsak ve Beyinde Etkili Peptitler
Lösin enkefalin
Metiyonin enkefalin
P maddesi
Gastrin
Kolesistokinin
Vazoaktif intestinal polipeptit
Sinir büyüme faktörü
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
Nörotensin
İnsülin
Glukagon
Diğer Dokulardan
Anjiyotensin II
Bradikinin
Karnozin
Uyku peptitleri
Kalsitonin

Küçük Molekül İçeren Veziküllerin Geri Dönüşümü. Küçük moleküllü aracı maddeleri depolayan ve serbestleyen veziküller, sürekli olarak geri kazanılır ve tekrar tekrar kullanılır. Aracı maddeyi serbestlemek için sinaptik zarla kaynaşıp zarı açtıktan sonra, vezikül zarı, sinaptik zarın bir parçası haline gelir. Daha sonra, birkaç saniye ile dakikalar alan bir süreçte, zarın vezikül parçası presinaptik sonlanmanın içine doğru geri çekilir ve yeni bir vezikül oluşturacak şekilde zarın kalan kısmından sıkıştırılarak ayrılır. Bu yeni vezikül zarı yeni aracı maddeyi sentezlemek ve/veya vezikül içinde yoğunlaştırabilmek için gerekli enzimlere ve taşıma proteinlerine sahiptir.

Asetilkolin, yukarıda açıklanan sentez ve serbestlenme ilkelerine uyan tipik küçük moleküllü bir aracı maddedir. Bu aracı madde presinaptik sonlanmada *kolin*

asetiltransferaz enziminin varlığında kolin ve asetil koenzim A'dan sentezlenir. Daha sonra özel veziküller içerisine taşınır. Sinaptik sinyal iletimi sırasında vezikül asetilkolini sinaptik aralığa serbestlediği zaman, asetilkolin sinaptik aralığı dolduran proteoglikan retikulum içinde bulunan *kolinesteraz* enzimi ile hızla kolin ve asetata yıkılır. Oluşan kolin daha sonra yeni asetilkolin sentezinde kullanılmak üzere aktif olarak presinaptik sonlanmaya geri alınır.

Bazı Önemli Küçük Aracı Maddelerin Özellikleri. *Asetilkolin* sinir sisteminin pek çok bölümündeki nöronlar tarafından salgılanır, ama özellikle (1) motor korteksteki büyük piramidal hücrelerin sonlanmaları, (2) bazal gangliyonlardaki birkaç farklı nöron tipi, (3) iskelet kaslarını inerve eden motor nöronlar, (4) otonom sinir sisteminin pregangliyonik nöronları, (5) parasempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronları ve (6) sempatik sinir sisteminin bazı postgangliyonik nöronları tarafından salgılanır. Çoğu durumda asetilkolin uyarıcı bir etkiye sahiptir; ancak bazı periferik parasempatik sinir sonlanmalarında, kalpte sonlanan vagus sinirinde olduğu gibi, inhibitör etkilere sahiptir.

Norepinefrin, hücre gövdeleri beyin sapı ve hipotalamusta yerleşmiş bulunan pek çok nöronun sonlanmasından salgılanır. Norepinefrin salgılayan nöronlar özellikle ponsta *locus ceruleus*'ta yerleşen ve beynin geniş alanlarına gönderdiği sinir lifleri ile beynin tüm aktivitesinin ve zihinsel durumun (örneğin uyanıklık düzeyinin artması) kontrolüne yardımcı olur. Bu alanların çoğunda norepinefrin olasılıkla uyarıcı reseptörleri aktive ederken, nispeten az bölümde ise inhibitör reseptörleri aktive eder. Norepinefrin, sempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronlarının çoğu tarafından da salgılanır; bu lifler bazı organları uyarır, bazılarını ise baskılar.

Dopamin substansiya nigradan kaynaklanan nöronlar tarafından salgılanır. Bu nöronların başlıca sonlanma alanı bazal gangliyonların striyatal bölgesidir. Dopaminin etkisi genellikle inhibisyondur.

Glisin başlıca omurilikteki sinapslarda salgılanır. Glisinin daima inhibitör bir aracı madde olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır.

GABA (gama-aminobütirik asit) korteksin pek çok alanı, bazal gangliyonlar, serebellum ve omurilikteki sinir sonlanmaları tarafından salgılanır. GABA'nın daima inhibisyona neden olduğu düşünülmektedir.

Glutamat serebral korteksin pek çok alanının yanısıra merkezi sinir sistemine bilgi ileten duysal yolların çoğundaki presinaptik sonlanmalar tarafından salgılanır. Olasılıkla daima uyarılmaya neden olur.

Serotonin beyin sapındaki medyan rafe çekirdeğinden kaynaklanan ve başta omuriliğin arka boynuzu ve hipotalamus olmak üzere, pek çok omurilik ve beyin alanına uzanan lifler tarafından salgılanır. Serotonin omurilikte ağrı yollarının inhibitörü olarak işlev görür ve sinir sisteminin üst bölgelerindeki inhibitör etkinin kişinin ruhsal durumunu kontrol ettiğine ve belki de uykuya neden olduğuna inanılır.

Nitrik oksit özellikle uzun süreli davranıştan ve bellekten sorumlu beyin alanlarındaki sinir sonlanmaları tarafından salgılanır. Bu aracı madde sisteminin şimdiye kadar anlaşılamamış olan bazı davranış ve bellek süreçlerini gelecekte açıklayabileceği düşünülmektedir. Nitrik oksit, presinaptik sonlanmalardaki oluşum mekanizması ve postsinaptik nöron üzerindeki etkisi bakımından diğer küçük moleküllü aracı maddelerden farklıdır. Diğer aracı maddeler gibi önceden sentezlenip presinaptik sonlanmalardaki veziküllerde depolanmaz. Bunun yerine neredeyse tam ihtiyaç duyulduğu anda sentezlenir ve vezikül paketleri halinde serbestlenmek yerine, saniyeler içinde presinaptik sonlanmadan dışarıya doğru difüze olur. Daha sonra, komşu postsinaptik nörona geçer. Postsinaptik nöronda zar potansiyelini fazla değiştirmez; ancak nöron duyarlığını saniyeler, dakikalar ve belki de daha uzun bir süre için değiştirecek olan hücreiçi metabolik işlevleri etkiler.

Nöropeptitler

Nöropeptitler, sentezlenmeleri, yavaş etkileri ve diğer birçok yönleriyle küçük moleküllü aracı maddelerden tamamen farklı olan bir aracı madde grubudur. Nöropeptitler presinaptik zarın sitozolünde sentezlenmezler. Bunun yerine nöron hücre gövdesindeki ribozomlar tarafından büyük protein moleküllerinin bir iç bileşeni olarak sentezlenirler.

Daha sonra protein molekülleri hücre gövdesinde endoplazmik retikulumun ve sonra Golgi aygıtının içine girerler. Golgi aygıtında iki değişiklik gerçekleşir. İlk olarak nöropeptit oluşturan protein, enzimatik olarak küçük parçalara ayrılır. Bu parçaların bir kısmı nöropeptidin kendisidir veya onun öncülü olan maddedir. İkinci olarak Golgi aygıtı, nöropeptidi sitoplazmaya serbestleyecek olan küçük veziküller içinde paketler. Daha sonra bu veziküller, günde birkaç cm'lik yavaş bir hızla sinir lifinin ucuna doğru akson sitoplazmasının *akson akımı* ile taşınır. Son olarak veziküller, aracı maddelerini aksiyon potansiyeline yanıt olarak, küçük moleküllü aracı maddeler için gerçekleşene benzer bir şekilde nöron sonlanmalarına serbestlerler. Ancak veziküller otoliz edilir ve tekrar kullanılamazlar.

Nöropeptitler bu zahmetli oluşma sürecinden dolayı, küçük moleküllü aracı maddelerden çok daha az miktarlarda serbestlenirler. Bu fark, kısmen de olsa, nöropeptitlerin küçük moleküllü aracı maddelere göre binlerce kez daha etkili olması ile telafi edilir. Nöropeptitlerin diğer bir önemli özelliği, sıklıkla çok daha uzun süreli etkilere neden olmalarıdır. Bu etkilerin bazıları, kalsiyum kanallarının uzun süreli kapatılması, hücrenin metabolik süreçlerindeki uzun süreli değişmeler, hücre çekirdeğindeki özel genlerin aktivasyonu veya deaktivasyonunda uzun süreli değişmeler ve/veya uyarıcı ya da inhibitör

reseptör sayısında uzun süreli değişmelerdir. Bu etkilerin bazıları günlerce sürerken diğerleri aylar, hatta yıllar boyunca sürebilir. Nöropeptitlerin işlevleri hakkındaki bilgimiz ancak gelişme aşamasındadır.

NÖRONUN UYARILMASI SIRASINDAKİ ELEKTRİKSEL OLAYLAR

Nöronun uyarılması sırasında oluşan elektriksel olaylar özellikle omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlarda çalışılmıştır. Bu nedenle ilerideki birkaç bölümde tanımlanan olaylar bu nöronlara aittir. Bazı sayısal farklılıklar dışında, bu kavramlar sinir sistemindeki diğer nöronların çoğuna da uygulanabilir.

Nöron Somasının Dinlenim Zar Potansiyeli. **Şekil 46-8**, yaklaşık -65 mV'luk bir *dinlenim potansiyeline* sahip omurilik motor nöron somasını göstermektedir. Bu, iskelet kas liflerinde ve büyük periferik sinir liflerinde bulunan -90 mV'luk değerden biraz daha az negatiftir; bu değer, nöronun uyarılabilirliğinin, hem negatif hem de pozitif kontrolüne izin vermesi bakımından önemlidir. Yani dinlenim zar potansiyelinin daha az negatif değerlere ulaşması nöron zarını daha kolay uyarılabilir yaparken, daha fazla negatif olması uyarılabilirliği zorlaştırır. Bu, sonraki bölümlerde açıklanacağı gibi, nöronun iki işlevsel durumunun uyarılmasının ya da inhibisyonunun temelini oluşturur.

Nöronun Somasının Zarının İki Tarafı Arasındaki Konsantrasyon Farkı. **Şekil 46-8**, nöronun işlevleri için önemli olan sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının soma zarının iki tarafındaki konsantrasyon farklılıklarını göstermektedir. En üstte *sodyum iyon konsantrasyonunun hücredışı sıvıda* (142 mEq/L) nöron içine (14 mEq/L) *göre yüksek olduğu* görülmektedir. Sürekli olarak sodyumu hücre dışına pompalayan güçlü bir sodyum pompası bu konsantrasyon farkına neden olur.

Aynı şekil *potasyum iyon konsantrasyonunun nöronun gövdesi içerisinde yüksek* (120 mEq/L), *hücredışı ortamda düşük* (4,5 mEq/L) olduğunu da göstermektedir. Zarda potasyumu hücrenin içine doğru pompalayan bir potasyum pompası (Na^+-K^+ pompasının diğer yarısı) vardır.

Şekil 46-8, *klorür iyonu konsantrasyonunun hücredışı ortamda yüksek, hücreiçinde ise düşük* olduğunu göstermektedir. Zar klorür iyonlarına oldukça geçirgendir ve zarda zayıf bir klorür pompasının olması muhtemeldir. Hücre içinde düşük klorür konsantrasyonunun olmasının başlıca nedeni nörondaki -65 mV'luk potansiyeldir. Yani, bu negatif voltaj negatif yüklü klorür iyonlarını, hücreiçi konsantrasyonu dışarıya göre daha az olana kadar zardaki deliklerden iter.

Bu noktada Bölüm 4 ve 5'de öğrendiğimiz iyonların konsantrasyon farklılıkları ve zar potansiyeli arasındaki ilişkiyi hatırlayalım. Hatırlanacağı gibi, hücre zarının iki tarafı arasındaki potansiyel farkı, eğer uygun polarite ve büyüklükte ise, iyon hareketlerini durdurabilir. Bir iyonun hareketini *tam olarak* durdurabilen potansiyele o iyonun *Nernst potansiyeli* denir ve aşağıdaki denklemle hesaplanabilir:

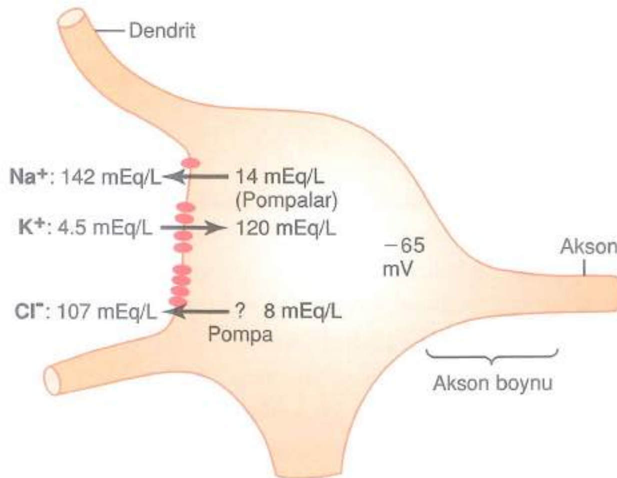
$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \log\left(\frac{\text{İçerideki konsantrasyon}}{\text{Dışarıdaki konsantrasyon}}\right)$$

Denklemdeki EMF, mV cinsinden *zarın içindeki* Nernst potansiyelidir. Bu potansiyel pozitif iyonlar için negatif (-), negatif iyonlar için pozitif (+) değerdedir.

Şimdi sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının her birinin hareketini tam olarak durduran Nernst potansiyelini hesaplayalım.

Şekil 46-8'de verildiği gibi, dışarıdaki konsantrasyonu 142 mEq/L ve içerideki konsantrasyonu 14 mEq/L olan sodyum iyonunun konsantrasyon farkından doğan hareketini tam olarak durduracak zar potansiyeli +61 mV olarak hesaplanır. Ancak ölçülen gerçek zar potansiyeli değeri +61 mV değil, -65 mV'dur. Bu nedenle içeriye sızan sodyum iyonları, sodyum pompası tarafından derhal dışarıya pompalanarak, nöron içindeki -65 mV'luk potansiyel devam ettirilir.

Potasyum iyonu için konsantrasyonlar, nöron içinde 120 mEq/L ve dışında 4,5 mEq/L değerindedir. Bu değerlerle Nernst potansiyeli -86 mV olarak hesaplanır; bu ölçülen gerçek zar potansiyelinden (-65 mV) daha da negatif bir değerdir. Bu nedenle, yüksek hücreiçi potasyum



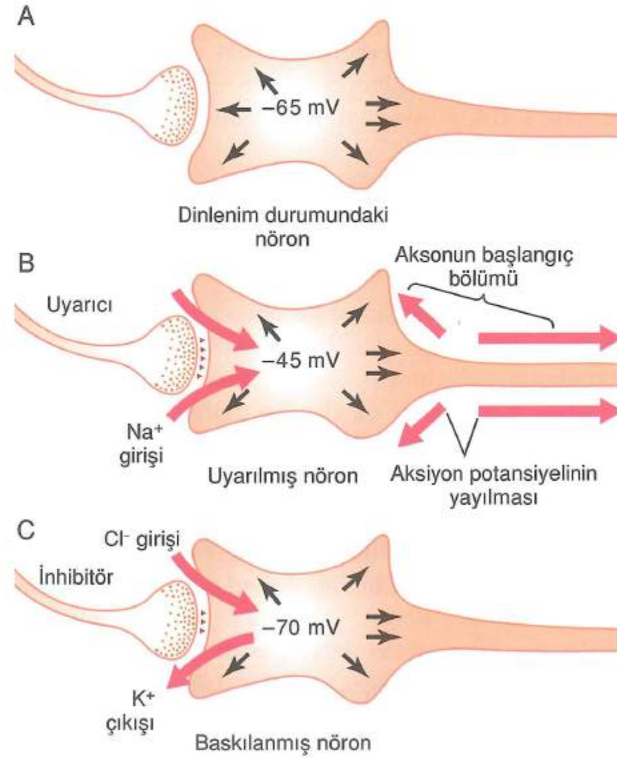
Şekil 46-8. Nöronda soma zarının iki tarafı arasında sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının dağılımı, soma içindeki zar potansiyelinin kaynağını oluşturmaktadır.

konsantrasyonundan dolayı, bu iyonlar hücredışına difüze olma eğilimi gösterirler; ama bu harekete potasyum iyonlarının sürekli olarak hücreiçine pompalanması ile karşı konulur.

Son olarak klorür iyonları için konsantrasyonlar, hücre içinde 8 mEq/L ve hücre dışında 107 mEq/L değerindedir ve bu değerlerle Nernst potansiyeli nöron içinde -70 mV olarak hesaplanır. Hesaplanan bu değer ölçülen -65 mV değerinden *hafifçe* daha negatiftir. Bu nedenle klorür iyonları çok az da olsa hücreiçine sızma eğilimi gösterirler ve bu sızma, belki de bir aktif klorür pompası ile, onları tekrar dışarı göndererek karşılanır.

Bu üç Nernst potansiyeli değerini ve iyonların hangi yönde difüzyon gösterme eğiliminde olduklarını akılda tutunuz. Çünkü bu bilgi nöronun iyon kanallarında oluşan aktivasyon ve inaktivasyonlar ile uyarılmasının ve inhibisyonunun anlaşılmasında önemlidir.

Elektriksel Potansiyelin Somanın İçinde Eşbiçimde Dağılımı. Nöron somasının içi oldukça iletken elektrolit bir eriyik olan *hücreiçi sıvısı* içerir. Ayrıca nöron somasının genişliği (çapı 10-80 mikrometre arasında değişir) elektrik akımlarının somanın içinde bir yerden başka bir yere iletilmesinde hemen hemen hiçbir direncin oluşmamasına neden olur. Bu nedenle somanın içindeki sıvının herhangi bir kısmındaki potansiyel değişikliği soma içindeki diğer tüm noktalarda da (nöron bir aksiyon potansiyeli iletmedikçe) nerdeyse eşit değişikliklere neden olur. Bu önemli bir ilkedir; çünkü daha sonra göreceğimiz gibi, nörona birden çok kaynaktan gelen sinyallerin "sumasyon"unu sağlar.



Şekil 46-9. Bir nöronun üç durumu. **A,** Normal nöron içi potansiyeli –65 mV olan *dinlenim durumundaki nöron*. **B,** Nöroniçi potansiyeli sodyum girişi nedeniyle ile daha az negatif olan (–45 mV) uyarılmış durumdaki nöron. **C,** Potasyum iyonu çıkışı ve/veya klorür iyonu girişi nedeniyle nöroniçi zar potansiyeli daha negatif olan (-70 mV) *inhibe durumdaki* nöron.

Postsinaptik Zarda Sinaptik Uyarılmanın Etkisi—Uyarıcı (Eksitatör) Postsinaptik Potansiyel. Şekil 46-9*A*, yüzeyindeki presinaptik sonlanmaları uyarılmamış olan dinlenim durumundaki bir nöronu göstermektedir. Somanın heryerinde dinlenim potansiyeli -65 mV'dur.

Şekil 46-9*B*, sonlanma ile nöronun soma zarı arasındaki sinaptik aralığa uyarıcı bir aracı madde salgılayan presinaptik sonlanmayı göstermektedir. Bu aracı madde zarın uyarıcı reseptörlerini etkileyerek *zarın sodyum iyonlarına karşı geçirgenliğini artırır.* Sodyum iyonunun konsantrasyon farkı ve nöron içinin negatif olması nedeni ile bu iyonlar hızla zarın içine difüze olurlar.

Pozitif yüklü sodyum iyonlarının bu hızlı akışı dinlenim zar potansiyelinin negativitesini kısmen de olsa nötralize eder. **Şekil 46-9*B***'de görüldüğü gibi, zar potansiyeli -65 mV'dan -45 mV'a doğru pozitif yönde artış gösterir. Nöronun dinlenim potansiyelindeki bu pozitif yöndeki artışa, yani potansiyelin daha az negatif bir değere ulaşmasına, *uyarıcı (eksitatör) postsinaptik potansiyel (EPSP)* denir. Eğer bu potansiyel pozitif yönde yeteri kadar yükselirse postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeli oluşturacak yani onu uyaracaktır. (Bu örnekte EPSP +20 mV'dur; yani dinlenim değerinden 20 mV daha pozitiftir.)

Tek bir presinaptik sonlanmanın deşarjı asla zar potansiyelini -65 mV'dan -45 mV'a çıkartamaz. Bu büyüklükte bir artış çok sayıda sonlanmanın (ön motor nöron için yaklaşık 40-80) eş zamanlı -aynı anda veya çok kısa aralıklarla biribirini izleyerek-deşarjını gerektirir. *"Sumasyon"* adı verilen bu süreç sonraki bölümlerde gözden geçirilecektir.

Nörondan Ayrılan Aksonun Başlangıç Bölümünde Aksiyon Potansiyellerinin Oluşumu-Uyarılma Eşiği. EPSP pozitif yönde yeteri kadar yükseldiğinde, nöronda bir aksiyon potansiyeli doğuracak noktaya ulaşır. Bununla birlikte aksiyon potansiyeli uyarıcı sinapsa yakın bir yerden başlamak yerine, *aksonun nöron gövdesinden ayrılan başlangıç bölümünden başlar.* Bu noktanın aksiyon potansiyelinin doğduğu yer olmasının başlıca nedeni, gövde zarının bağıl olarak az miktarda voltaj-kapılı sodyum kanalına sahip olmasıdır. Bu nedenle EPSP'nin bir aksiyon potansiyelini başlatmak için gerekli miktarda

sodyum kanalını açması zordur. Bunun tersine *aksonun başlangıç bölümünün zarı* gövdede olandan yedi kat daha fazla voltaj-kapılı sodyum kanalına sahiptir ve bu yüzden buradan bir aksiyon potansiyeli başlatmak, gövdeden başlatmaya göre çok daha kolaydır. Aksonun başlangıç bölümünde bir aksiyon potansiyeli başlatacak EPSP +10 mV ile +20 mV değerleri arasındadır. Gövdede ise aksiyon potansiyeli başlatmak için +30 mV ile +40 mV değerleri arasında bir EPSP gereklidir.

Aksiyon potansiyeli bir kez başladıktan sonra akson boyunca perifere ve aynı zamanda genellikle geriye gövdeye doğru ilerler. Bazı durumlarda aksiyon potansiyeli geriye dendritlere doğru da ilerler ama nöron gövdesi gibi dendritler de çok az miktarda voltaj-kapılı sodyum kanalı içerdiğinden, bunların hepsine yayılamaz ve bu yüzden aksiyon potansiyeli oluşturamaz. **Şekil 46-9*B***'de gösterildiği gibi, nöronun *uyarılma eşiği* yaklaşık -45 mV değerindedir ve bu değer -65 mV olan normal dinlenim zar potansiyeli değerinden 20 mV daha pozitif bir değere, yani +20 mV'luk bir EPSP'ye karşılık gelir.

NÖRONUN İNHİBİSYONU SIRASINDA OLUŞAN ELEKTRİKSEL OLAYLAR

İnhibitör Sinapsların Postsinaptik Zardaki Etkisi—İnhibitör Postsinaptik Potansiyel. İnhibitör sinapslar, *başlıca klorür kanallarını açarak* klorür iyonlarının kolayca geçişine izin verirler. İnhibitör sinapsın postsinaptik zarı nasıl inhibe ettiğini anlamak için, klorür iyonlarının Nernst potansiyeli hakkında öğrendiklerimizi hatırlamamız gerekir. Klorür iyonları için Nernst potansiyelini -70 mV olarak hesaplamıştık. Bu değer, dinlenimdeki nöron zarının normalde içinde var olan -65 mV'luk potansiyelden biraz daha negatiftir. Bu nedenle klorür kanallarının açılması negatif yüklü klorür iyonlarının hücredışı sıvıdan hücreiçine girmesine izin verecek ve böylece iç zar potansiyelini normalde olduğundan daha negatif yaparak -70 mV değerine yaklaştıracaktır.

Potasyum kanallarının açılması pozitif yüklü potasyum iyonlarının hücredışına hareketine izin verir ve bu zar içindeki potansiyeli olduğundan daha negatif yapar. Böylece hem klorür girişi hem de potasyum çıkışı hücreiçi negatifliği artırır. Buna *hiperpolarizasyon* denir. Hiperpolarizasyon nöronu baskılar; çünkü zar potansiyeli normal hücreiçi potansiyelden daha negatif olmuştur. Normal dinlenim zar potansiyelinin negativitesindeki artışa *inhibitör postsinaptik potansiyel* (IPSP) adı verilir.

Şekil 46-9*C*, hücreye klorür girişi ve/veya potasyum çıkışına izin veren ve böylece zar potansiyelini -65 mV'dan -70 mV'luk daha negatif bir değere azaltan inhibitör sinaps aktivasyonunun neden olduğu etkiyi göstermektedir. Bu zar potansiyeli normalden 5 mV daha negatiftir; öyleyse sinyalin sinaptik iletimini baskılayan bu IPSP, -5 mV değerindedir.

Presinaptik İnhibisyon

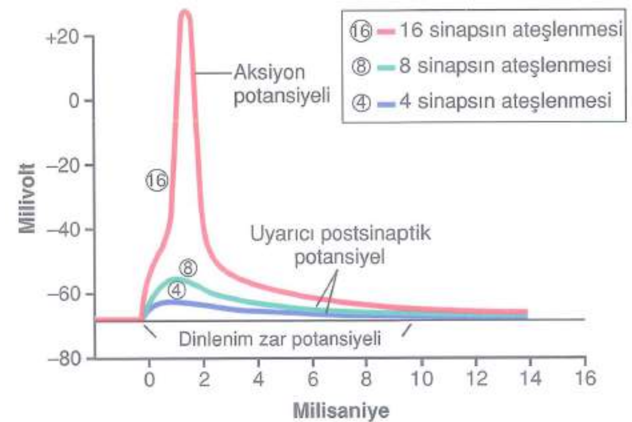
Postsinaptik inhibisyon denilen ve nöron zarındaki inhibitör sinapsların neden olduğu inhibisyona ek olarak, diğer bir inhibisyon tipi, sinyalin sinapsa ulaşmasından hemen önce presinaptik sonlanmada meydana gelir. İnhibisyonun bu tipine *presinaptik inhibisyon* denir ve aşağıda açıklandığı şekilde gelişir.

Presinaptik sinir liflerinin postsinaptik nöron üzerinde sonlanmasından daha önce, kendi üstlerine sonlanmasından bir aracı maddenin serbestlenmesi, presinaptik inhibisyona neden olur. *Çoğu durumda bu inhibitör aracı madde GABA'dır (gama-aminobütirik asit).* GABA, çok miktarda klorür iyonunun terminal lif içerisine difüze olmasına izin veren anyon kanallarını açar. Bu iyonların negatif yükleri, aksiyon potansiyeli sinapsa ulaştığında bu sonlanma içine giren pozitif yüklü sodyum iyonlarının uyarıcı etkisini geçersiz hale getireceğinden, sinaptik iletiyi baskılar.

Presinaptik inhibisyon sinir sistemindeki duysal yolların pek çoğunda görülür. Aslında komşu duysal sinir lifleri karşılıklı olarak bir diğerini baskılar, bu duysal yollarda sinyallerin karışmasını ve yana doğru yayılmalarını en aza indirir. Bu olayın önemini daha sonraki bölümlerde gözden geçireceğiz.

Postsinaptik Potansiyellerin Gelişim Süreci

Uyarıcı bir sinaps, ön motor nöronu uyardığı zaman, nöron zarı 1-2 milisaniye için sodyum iyonlarına çok yüksek bir geçirgenlik gösterir. Bu kısa sürede, yeteri kadar sodyum iyonu hızla postsinaptik motor nöronun



Şekil 46-10. Uyarıcı postsinaptik potansiyeller için yalnızca birkaç sinapsin eşzamanlı ateşlenmesinin aksiyon potansiyelini yaratmak için gerekli potansiyel oluşumunu sağlamadığı, ancak pek çok sinapsin eşzamanlı ateşlenmesinin uyarılma eşiği için gerekli potansiyel birikimini oluşturacağı ve üst üste binen aksiyon potansiyeline sebep olduğu gösterilmektedir.

içine difüze olur ve **Şekil 46-10**'daki mavi ve yeşil eğrilerle gösterildiği gibi, uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) yaratarak onun nöroniçi potansiyelini birkaç milivolt artırır. Sonraki 15 milisaniye boyunca, hücreiçine fazladan giren pozitif yükler uyarılmış nöronun dışına sızıp normal dinlenim potansiyelini yeniden oluşturduklarından, potansiyel giderek düşer.

Yukarıda anlatılanın tam tersi bir etki IPSP için ortaya çıkar. Yani inhibitör sinaps, zarın potasyuma veya klorüre veya her ikisine birden geçirgenliğini 1-2 milisaniye için artırır ve bu nöron içindeki potansiyeli normalde olduğundan daha negatif bir değere azaltarak IPSP oluşturur. Bu potansiyel de yaklaşık 15 milisaniye sonra söner.

Diğer tip aracı maddeler nöronu daha uzun süreler için (yüzlerce milisaniye, hatta saniyeler, dakikalar ve saatlerce) uyarabilir veya baskılayabilir. Bu, özellikle aracı maddelerin nöropeptit tipleri için geçerlidir.

Nöronlarda Uzaysal Sumasyon-Ateşleme Eşiği. Nöronun yüzeyindeki tek bir presinaptik sonlanmanın uyarılması, neredeyse hiçbir zaman nöronu uyarmaz. Çünkü, tek bir sonlanma tarafından serbestlenen aracı maddenin neden olduğu EPSP 0,5-1 milivolttan daha büyük değildir ve uyarma eşiğine erişmek için EPSP'nin 10-20 mV değerinde olması gerekir.

Bununla birlikte pek çok presinaptik sonlanma genellikle aynı anda uyarılır. Bu sonlanmalar nöron üzerinde geniş bir alana dağılmış olsalar bile, oluşturdukları EPSP'ler nöronun uyarılması olana kadar birbirlerine eklenerek *birikebilir.* Bu birikmenin nedeni şudur: Daha önce belirttiğimiz gibi, gövde içinde herhangi bir noktadaki potansiyel değişimi gövdenin içinde her yerde hemen hemen eş miktarda potansiyel değişimine neden olacaktır. Bu, geniş nöron gövdesi içindeki oldukça yüksek elektriksel iletkenliğin sonucudur. Bu yüzden eş zamanlı deşarj yapan her bir uyarıcı sinaps, gövde içi toplam potansiyeli 0,5-1 milivolt daha pozitif yapar. EPSP yeteri kadar yükseldiğinde *ateşleme eşiğine* ulaşılır ve aksonun başlangıç bölümünde bir aksiyon potansiyeli oluşur. Bu, **Şekil 46-10**'da görülmektedir. Şeklin en altındaki postsinaptik potansiyel, dört sinapsın eşzamanlı uyarımı ile, bundan daha yüksek olan potansiyel ise sekiz sinapsın eşzamanlı uyarılması ile oluşmuştur ve son olarak 16 sinapsın eş zamanlı uyarılması yeteri kadar yüksek bir IPSP'ye neden olmuştur. Bu son durumda ateşleme eşiğine ulaşılmış ve aksonda bir aksiyon potansiyeli meydana gelmiştir.

Nöron zarı üzerindeki geniş alanlarda dağılmış çok sayıda sonlanma ile aktive edilen eşzamanlı postsinaptik potansiyel birikimi, *uzaysal sumasyon* olarak adlandırılır.

Presinaptik Terminalin Ardışık Boşalımlarının Neden Olduğu "Temporal Sumasyon"

Presinaptik sonlanmanın her ateşlemesinde serbestlenen aracı madde, zar kanallarını birkaç milisaniye için açar. Fakat, postsinaptik potansiyeldeki değişiklik kanallar kapandıktan sonra 15 milisaniyeye kadar devam eder. Bu nedenle, aynı kanalın ikinci bir kez açılması postsinaptik potansiyeli biraz daha yüksek bir seviyeye artırabilir ve uyarılma hızı ne kadar fazla olursa postsinaptik potansiyel o kadar fazla yükselir. Böylece tek bir presinaptik sonlanmanın ardışık deşarjları, eğer yeteri kadar hızlı ise birbirine eklenebilir, yani "birikebilir". Birikmenin bu tipine *temporal sumasyon* denir.

Uyarıcı ve İnhibitör Postsinaptik Potansiyellerin Eşzamanlı Sumasyonu. Eğer, bir İPSP zar potansiyelini daha negatif bir değere *indirme* eğilimi gösterirken aynı zamanda bir EPSP zar potansiyelini daha pozitif değere *yükseltme* eğilimi gösteriyorsa, bu iki etki birbirini kısmen veya tamamen söndürür. Bu nedenle eğer bir nöron EPSP ile uyarılmaya başlamış ise, diğer bir kaynaktan gelen inhibitör bir sinyal sıklıkla postsinaptik potansiyeli uyarılma eşiğinin altında bir değere azaltabilir ve nöronun aktivitesini durdurabilir.

Nöronların "Kolaylaştırılması"

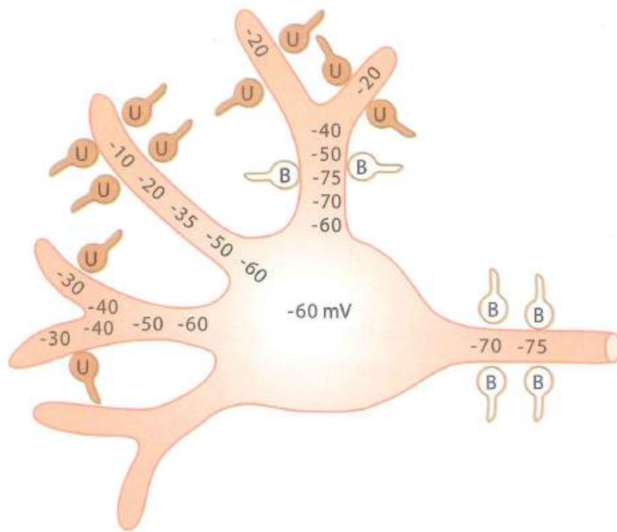
Birikme gösteren postsinaptik potansiyel sıklıkla uyarıcıdır; ama postsinaptik nöronun ateşlemesi için gerekli eşiğe yükselecek kadar artmaz. Bu olduğu zaman nöronun *kolaylaştırıldığı* söylenir. Yani bu nöronun zar potansiyeli diğer nöronlara göre ateşleme eşiğine daha yakındır ama henüz ateşleme seviyesine gelmemiştir. Sonuç olarak başka bir kaynaktan nörona gelen uyarıcı bir uyaran nöronu çok daha kolay uyarır. Sinir sistemindeki yaygın sinyaller çok defa büyük nöron gruplarını kolaylaştırarak onların diğer kaynaklardan gelen sinyallere hızlı ve kolay bir biçimde yanıt vermesini sağlarlar.

NÖRONLARIN UYARILMASINDA DENDRİTLERİN ÖZEL İŞLEVLERİ

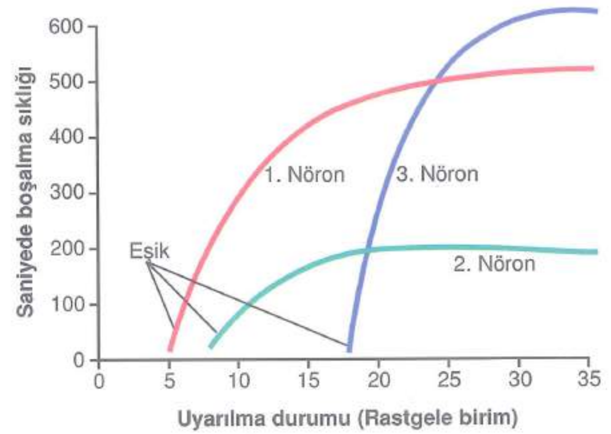
Dendritlerin Geniş Uzaysal Uyarılma Alanları. Ön motor nöron dendritleri, sıklıkla nöron gövdesinden 500-1000 mikrometre uzağa tüm yönlerde uzanırlar. Bu dendritler motor nöron etrafındaki geniş bir uzaysal alandan gelen sinyalleri alırlar. Bu özellik, pek çok ayrı presinaptik sinir lifinden gelen sinyallerin sumasyonu için büyük bir fırsat sağlar.

Ön motor nöronun tüm presinaptik sonlanmaların %80-95'inin dendritler üzerinde olması, kalanının ise gövde üzerinde bulunması da önemlidir. Bu nedenle dendritler yoluyla taşınan sinyaller uyarılmada baskın bir rol oynarlar.

Çoğu Dendrit Aksiyon Potansiyelini İletemez-Ancak Elektrotonik İleti ile Sinyalleri Aynı Nöron İçinde İletebilirler. Zarlarında nispeten daha az voltaj-kapılı sodyum kanalı bulunması ve aksiyon potansiyeli oluşturmak için çok yüksek uyarılma eşiğine sahip olmaları



Şekil 46-11. Bir nöronun dendritler üzerindeki presinaptik sonlanmalarla uyarılması. Özellikle uyarıcı (*A*) elektrotonik potansiyellerin soldaki iki dendritte gittikçe azaldığına, en üstteki dendritte de dendrit-aracılı uyarılmanın inhibisyonuna (*B*) dikkat ediniz. Aksonun başlangıç bölümünde de inhibötür sinapsların kuvvetli bir etkisi gösterilmiştir



Şekil 46-12. Uyarılma düzeyleri gittikçe artan nöron tiplerinin yanıt özellikleri.

nedeni ile dendritlerin çoğu aksiyon potansiyelini iletmezler. Ancak bu dendritler *elektrotonik akımları* somaya doğru iletebilirler. Elektrotonik akımların iletimi, iyon hareketi ile oluşan elektrik akımlarının dendritlerin içindeki sıvıda aksiyon potansiyeli oluşturmadan doğrudan yayılması anlamına gelir. Bu akımlar ile nöronun uyarılması (veya inhibisyonu) aşağıda tanımlanan bazı özel nitelikler gösterir.

Dentritlerde Elektrotonik İletinin Zayıflaması-Somaya Yakın Yerleşmiş Sinapslarda Daha Büyük Uyarıcı (veya İnhibitör) Etki. **Şekil 46-11**'de nöron dendritleri üzerindeki çok sayıda uyarıcı ve inhibitör sinaps gösterilmektedir. Şeklin solundaki iki dendritin üzerinde uç bölgelere yakın yerleşmiş uyarıcı sinapslar vardır. Bu uç noktalarda yüksek EPSP'lerin varlığına, yani bu noktalarda zar potansiyelinin *daha az negatif* olduğuna dikkat ediniz. Bununla birlikte uyarıcı postsinaptik potansiyellerinin büyük bir kısmı somaya ulaşmadan kaybolur. Bunun nedeni dendritlerin uzun, zarlarının ince ve potasyum ile klorür iyonlarına az da olsa geçirgen olup elektrik akımını "sızdırmasıdır". Böylece uyarıcı potansiyeller somaya ulaşmadan önce potansiyelin büyük bir kısmı zardan sızarak kaybolur. Dendritler boyunca elektrotonik olarak gövdeye doğru yayıldıkça zar potansiyelinin azalmasına *sönen ileti* adı verilir.

Uyarıcı sinaps, nöronun somasından ne kadar uzaksa sönme o kadar büyük olur ve o kadar az uyarıcı sinyal gövdeye ulaşır. Bu nedenle somaya yakın yerleşmiş sinapslar, uzak yerleşenlere göre daha fazla uyarıcı veya inhibitör etkiye neden olurlar.

Dendritlerdeki Uyarılma veya İnhibisyonun Sumasyonu. **Şekil 46-11**'deki en üstte bulunan dendritin hem uyarıcı hem de inhibitör sinapslara sahip olduğu görülmektedir. Dendritin ucunda güçlü uyarıcı postsinaptik potansiyel vardır; ama aynı dendrit üzerinde somaya yakın iki inhibitör sinaps bulunmaktadır. Bu inhibitör sinapslar, uyarıcı etkiyi tam olarak ortadan kaldıran hiperpolarize edici bir voltaj sağlarlar ve somaya doğru elektrotonik iletim ile ancak az bir miktar inhibitör potansiyel iletirler. Yani dendritler de somada olduğu gibi, uyarıcı ve inhibitör postsinaptik potansiyelleri biriktirebilirler. Aynı şekil, akson tepesi ve aksonun başlangıç bölümüne yerleşmiş birkaç inhibitör sinapsı da göstermektedir. Bu yerleşim özellikle güçlü bir inhibisyon sağlar; çünkü normalde aksiyon potansiyelinin oluştuğu bu noktada uyarılma eşiğini artırmada doğrudan bir etkiye sahiptir.

NÖRONUN UYARILMA DÜZEYİ İLE ATEŞLEME HIZI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Bir nöronun "uyarılma durumu", nöronun aldığı uyarıcı etkilerin birikme derecesidir. Herhangi bir anda inhibisyondan daha yüksek derecede uyarılma varsa nöronun *uyarılma durumunda* olduğu söylenir. Tersine uyarılmadan daha fazla inhibisyon var ise *inhibisyon durumu* vardır.

Bir nöronun uyarılma durumu uyarılma eşiğinin üzerine çıkarsa, nöron uyarılma durumu bu seviyede kaldıkça ardı ardına ateşler. **Şekil 46-12**, uyarılma durumları değişik seviyelerde olan üç tip nöronun yanıtlarını göstermektedir. Nöron 1'in düşük, nöron 3'ün ise yüksek bir uyarılma eşiğine sahip olduğuna dikkat ediniz. Aynı zamanda nöron 2'nin en düşük ve nöron 3'ün en yüksek ateşleme frekansına sahip olduğuna da dikkat ediniz.

Normaldeki uyarılma durumları uyarılma eşiğinden bile yüksek olan merkezi sinir sistemindeki bazı nöronlar

sürekli ateşleme yaparlar. Bu nöronların uyarılma durumlarının daha da artması, onların ateşleme sıklığını artırır. Nöronun inhibisyon durumu yükseltilerek, ateşleme sıklığı azaltılabilir ve hatta tam olarak durdurulabilir. Bu nedenle farklı yanıt veren nöronlar farklı uyarılma eşiklerine ve farklı maksimum deşarj sıklıklarına sahiptirler. Biraz düşünülürse, sinir sisteminin geniş bir aralıkta değişen işlevlerinin yerine gelmesinde farklı tip yanıt özelliklerine sahip nöron varlığının önemi anlaşılabilir.

SİNAPTİK İLETİNİN BAZI ÖZEL NİTELİKLERİ

Sinaptik İletinin Yorulması. Uyarıcı sinapslar hızlı bir şekilde peşpeşe uyarıldıkları zaman postsinaptik nöronun deşarj sayısı önce çok büyüktür ama milisaniyeler veya saniyeler içinde ateşleme sıklığı azalır. Buna sinaptik iletinin *yorulması* denir.

Yorulma sinaptik iletinin çok önemli bir niteliğidir; çünkü sinir sistemindeki alanlar aşırı uyarıldıkları zaman yorgunluk bu alanların bir süre sonra bu aşırı uyarılmasının kaybolmasına neden olur. Örneğin, epileptik nöbet sırasındaki aşırı beyin uyarılmasının bir süre sonra kaybolarak nöbetin sona ermesini sağlayan en önemli süreç, olasılıkla yorgunluktur. Bu nedenle yorgunluğun gelişmesi aşırı nöron aktivitesine karşı koruyucu bir mekanizmadır. Bu konu Bölüm 47'de yansıyan nöron devrelerinin tanımlanması sırasında ayrıca ele alınacaktır.

Yorgunluğun başlıca nedeni presinaptik uçtaki aracı maddelerin kısmen veya tamamen tükenmesidir. Çoğu nörondaki uyarıcı sonlanmalar yaklaşık 10.000 aksiyon potansiyeline neden olmaya yetecek kadar uyarıcı ara madde depolayabilirler ve bu miktar aracı madde hızlı bir uyarılma ile birkaç saniye veya birkaç dakika içerisinde tükenebilir. Yorulmaya neden olan diğer iki faktör ise: (1) postsinaptik zar reseptörlerinin çoğunun giderek artan inaktivasyonu ve (2) *postsinaptik* nöronun içinde anormal iyon konsantrasyonlarının gelişmesidir.

Sinaptik İletiye Asidoz veya Alkalozun Etkisi. Çoğu nöron etraflarındaki hücrelerarası sıvının pH değişimlerine çok duyarlıdır. *Normal şartlarda alkaloz, nöron uyarılabilirliğini önemli ölçüde artırır.* Örneğin arteryel pH'nın normal değeri olan 7,4'den 7,8-8,0 değerlerine yükselmesi serebral nöronların bir kısmında veya tümünde artmış uyarılmaya neden olarak, serebral epileptik nöbetler oluşturabilir. Bu durum, özellikle epileptik nöbetlere yatkınlığı olan bir kişiden hızlı solunum yapması istendiğinde kolaylıkla gözlemlenebilir. Sık soluma karbondioksidin atılmasına ve böylece kan pH'sının yükselmesine neden olur. Bu durum epileptik atağı tetikleyebilir.

Buna karşılık, *asidoz, nöron aktivitesini büyük ölçüde baskılar,* pH'nın 7,4'den 7,0'nın altına düşmesi genellikle koma durumuna neden olur. Örneğin diyabet veya üremiye bağlı şiddetli asidoz olgularında hemen daima koma gelişir.

Hipoksinin Sinaptik İletiye Etkisi. Nöron uyarılabilirliği yeterli oksijen sunumuna da oldukça duyarlıdır. Oksijenin birkaç saniye için kesilmesi bazı nöronların uyarılabilirliklerini tamamen kaybetmelerine neden olabilir. Bu durum, beyin kan akımı geçici olarak kesildiği zaman gözlemlenir; çünkü 3-7 saniye içinde kişide bilinç kaybı ortaya çıkar.

İlaçların Sinaptik İletiye Etkisi. Pek çok ilacın nöron uyarılabilirliğini artırdığı ve diğer bazılarının ise azalttığı bilinmektedir. Örneğin, sırasıyla kahve, çay ve kakaoda bulunan *kafein, teofilin ve teobromin,* olasılıkla nöronların uyarılma eşiğini azaltarak uyarılabilirliğini *artırırlar.*

Striknin, nöronların uyarılabilirliğini artıran bütün ajanların en iyi bilinenlerinden biridir. Ama bu madde nöronların uyarılma eşiğini azaltmaz; bunun yerine *bazı inhibitör aracı maddelerin,* özellikle omurilikteki inhibitör glisinin *etkisini baskılar.* Böylece uyarıcı aracı maddelerin etkisi baskın hale gelir ve nöronlar o kadar uyarılmış hale gelirler ki şiddetli tonik kas kasılmalarına neden olan peşpeşe hızlı daşarjlar gösterirler.

Çoğu anestezikler, uyarılma için nöron zar eşiğini artırırlar ve bu yolla sinir sisteminin pek çok yerinde sinaptik iletiyi azaltırlar. Anesteziklerin çoğu yağda erir nitelikte olduğundan nöron zarının fiziksel niteliklerini değiştirerek, nöronların uyarıcı maddelere daha az cevap vermesine neden olurlar.

Sinaptik Gecikme. Nöron sinyalinin presinaptik nörondan postsinaptik nörona iletimi sırasında (1) aracı maddenin presinaptik sonlanmadan deşarjı, (2) aracı maddenin postsinaptik nöron zarına difüzyonu, (3) aracı maddenin zar reseptörü üzerindeki etkisi, (4) reseptörün zar geçirgenliğini artırıcı etkisi ve (5) içe yönelen sodyum akımının uyarıcı postsinaptik potansiyeli bir aksiyon potansiyel oluşturacak seviyeye yükseltmesi için belli bir zaman geçer. Tüm bu olayların gerçekleşmesi için gerekli *en kısa süre,* eksitatör sinapsların büyük bir kısmı eşzamanlı olarak uyarılsa bile, 0,5 milisaniye civarındadır. Buna *sinaptik gecikme* denir. Nörofizyologlar, bir nöron havuzuna giren impulslarla çıkan impulslar arasındaki bu

en düşük gecikme süresini ölçebilirler. Gecikme süresinin ölçü münden nöron devresindeki sinapsların sayısı tahmin edilebilir.

Kaynaklar

Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. Physiol Rev 89:121, 2009.

Ariel P, Ryan TA: New insights into molecular players involved in neurotransmitter release. Physiology (Bethesda) 27:15, 2012.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R: GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. Physiol Rev 87:1215, 2007.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Clarke LE, Barres BA: Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. Nat Rev Neurosci 14:311, 2013.

Gassmann M, Bettler B: Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. Nat Rev Neurosci 13:380, 2012.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030, 2001.

Kavalali ET, Jorgensen EM: Visualizing presynaptic function. Nat Neurosci 17:10, 2014.

Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. Nat Rev Neurosci 9:813, 2008.

Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. Nat Neurosci 12:15, 2009.

Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. Nat Rev Neurosci 8:597, 2007.

O'Rourke NA, Weiler NC, Micheva KD, Smith SJ: Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. Nat Rev Neurosci 13:365, 2012.

Paoletti P, Bellone C, Zhou Q: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nat Rev Neurosci 14:383, 2013.

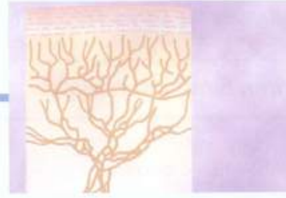
Pereda AE: Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. Nat Rev Neurosci 15:250, 2014.

Sala C, Segal M: Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. Physiol Rev 94:141, 2014.

Sigel E, Steinmann ME: Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. J Biol Chem 287:40224, 2012.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. Physiol Rev 88:769, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.



BÖLÜM 47

ÜNİTE IX

Duysal Reseptörler, Bilginin İşlenmesi için Nöron Devreleri

Vücudumuzdan ve çevremizden sinyalleri karmaşık duysal reseptörler sistemi aracılığıyla algılarız. Bu reseptörler dokunma, ses, ışık, ağrı, soğuk ve sıcaklık gibi çeşitli uyaranları belirler. Bu bölümün amacı, bu reseptörlerin hangi temel mekanizmalarla duysal uyaranları sinir sinyallerine çevirdiğini ve daha sonra bu sinyallerin merkezi sinir sistemine taşınarak işlendiğini tartışmaktır.

DUYSAL RESEPTÖRLERİN TİPLERİ VE ALGILADIKLARI UYARANLAR

Tablo 47-1'de duysal reseptörlerin başlıca beş tipi listelenmiş ve sınıflandırılmıştır: (1) *mekanoreseptörler,* reseptöre ya da reseptöre komşu dokulara uygulanan mekanik basınç ya da gerilmeyi algılarlar; (2) *termoreseptörler,* bazıları soğuğa bazıları da sıcağa duyarlı olarak, sıcaklıktaki değişiklikleri algılarlar; (3) *nosiseptörler* (ağrı reseptörleri) dokularda ortaya çıkan fiziksel veya kimyasal hasarı algılarlar; (4) *elektromanyetik reseptörler,* gözde retina üzerine düşen ışığı algılarlar ve (5) *kemoreseptörler,* ağızdaki tat, burundaki koku, arteryel kandaki oksijen düzeyini, vücut sıvılarındaki ozmolaliteyi, karbondioksit konsantrasyonunu ve vücut kimyasında rol oynayan öteki faktörleri algılarlar.

Bu bölümde, reseptörlerin hangi prensiplerle çalıştığını açıklamak için öncelikle periferdeki mekanoreseptörler olmak üzere özgül reseptör tiplerinden birkaçının işlevini tartışmaktayız. Diğer duysal sistemlerle ilgili reseptörler, kendi bölümleri içinde tartışılmıştır. **Şekil 47-1**, deride ya da vücudun derin dokularında bulunan bazı tip mekanoreseptörleri göstermektedir.

RESEPTÖRLERİN FARKLI DUYARLIKLARI

İki tip duysal reseptör farklı duysal uyaran tiplerini nasıl algılar? Cevap *"duyarlılıklarının farkı ile"* dir. Yani, her reseptör türü, tek bir uyaran çeşidine oldukça yüksek duyarlık gösterecek biçimde tasarlanmıştır, diğer duysal uyaran çeşitlerine ise nerdeyse tepkisizdir. Bu nedenle, gözün koni ve basilleri ışığa büyük duyarlık gösterirler fakat normal sınırlar içinde göz küresi üstündeki sıcağa, soğuğa, basınca veya kandaki kimyasal değişikliklere tamamen duyarsızdırlar. Hipotalamustaki supraoptik çekirdekteki ozmoreseptörler vücut sıvılarının ozmolalitesindeki en küçük değişiklikleri belirlerler fakat sese cevap verdikleri asla görülmemiştir. Son olarak, derideki ağrı reseptörleri olağan dokunma ve basınç uyaranları ile hemen hiç uyarılmazlar fakat dokunma uyaranları dokuyu haraplayacak kadar şiddetli olduğu an ileri derecede aktif olurlar.

Duyu Modalitesi—"İşaretlenmiş Yol" İlkesi

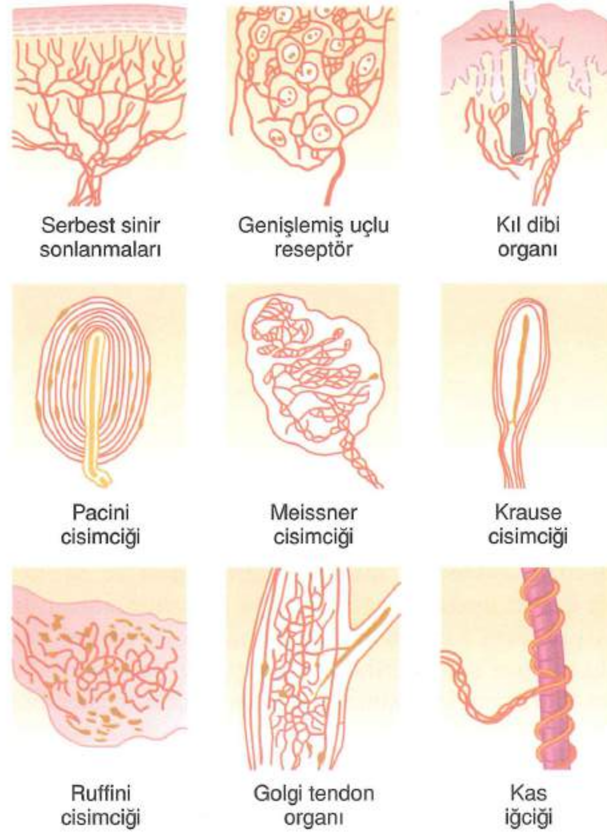
Ağrı, dokunma, görme, ses ve benzeri karşılaşabileceğimiz başlıca duyu tiplerinin herbirine duyu *modalitesi* denir. Farklı duyu modaliteleriyle karşılaşmamıza rağmen sinir lifleri yalnızca impulsları iletir. Öyleyse farklı sinir lifleri bu farklı duyu şekillerini nasıl iletir?

Cevabı, her sinir yolunun merkezi sinir sisteminde özgül bir noktada sonlanması ve lif uyarıldığı zaman hissedilen duyu tipinin sinir sisteminde lifin sonlandığı nokta tarafından belirlenmesidir. Örneğin, bir ağrı lifi uyarıldığında, hangi tip uyaran lifi uyarırsa uyarsın kişi ağrı hisseder. Uyaran, elektrik, lifin aşırı ısınması, lifin ezilmesi veya doku hücrelerinin hasarı ile ağrı sinir uçlarının uyarılması olabilir. Her durumda kişi ağrı hisseder. Aynı şekilde, eğer bir dokunma lifi, bir dokunma reseptörünün elektrikle veya başka bir şekilde uyarılması halinde kişi dokunma şeklinde duyu hisseder; çünkü dokunma lifleri beyinde özgül dokunma alanlarına ulaşır. Benzer şekilde, retinadan gelen lifler beynin görme alanlarında, kulaktan gelen lifler beynin işitme alanlarında ve sıcaklıkla ilgili lifler de sıcaklık alanlarında sonlanır.

Sadece tek bir duyu modalitesini iletmek için sinir liflerinin özgüllüğüne *işaretlenmiş yol ilkesi* denir.

Tablo 47-1 Duyu Reseptörlerinin Sınıflandırılması

I. Mekanoreseptörler
Derinin dokunma duyarlılığı (epidermis ve dermiş)
Serbest sinir sonlanmaları
Genişlemiş uçlu sonlanmalar
Merkel diskleri
Diğer bazı tipleri
Dağınık sonlanmalar
Ruffini sonlanmaları
Kapsüllü sonlanmalar
Meissner cisimcikleri
Krause cisimcikleri
Kıl dibi organları
Derin doku duyarlılığı
Serbest sinir sonlanmaları
Genişlemiş sinir sonlanmaları
Püskül sonlanmalar
Ruffini sonlanmaları
Kapsüllü sonlanmalar
Pacini cisimcikleri
Diğer bazı tipleri
Kas sonlanmaları
Kas iğcikleri
Golgi tendon reseptörleri
İşitme
Kohleanın ses reseptörleri
Denge
Vestibüler reseptörler
Arteryel basınç
Karotis sinüslerinin ve aortun baroreseptörleri
II. Termoreseptörler
Soğuk
Soğuk reseptörleri
Sıcak
Sıcaklık reseptörleri
III. Nosiseptörler
Ağrı
Serbest sinir sonlanmaları
IV. Elektromanyetik reseptörler
Görme
Koniler
Basiller
V. Kemoreseptörler
Tat
Tat tomurcuğu reseptörleri
Koku
Olfaktör epitelin reseptörleri
Arteryel oksijen
Karotis ve aort cisimciklerinin reseptörleri
Ozmolalite
Supraoptik çekirdeklerdeki ya da yakınındaki nöronlar
Kan CO_2'i
Medullanın yüzeyinde ya da içindeki reseptörler ve aort ve karotis cisimciklerindeki reseptörler
Kan glikozu, amino asit ve yağ asitleri
Hipotalamustaki reseptörler



Şekil 47-1. Somatik duysal sinir sonlanmalarının çeşitli tipleri.

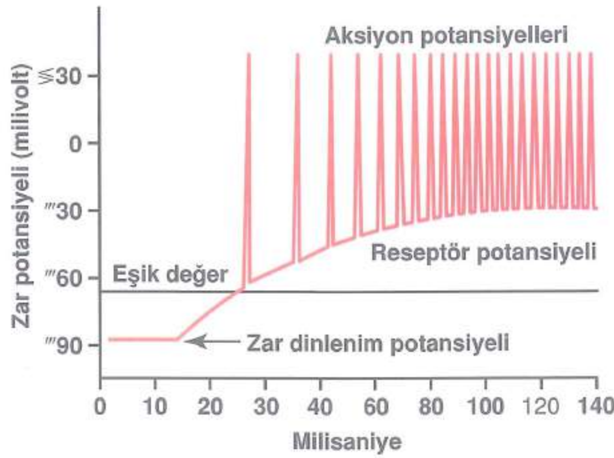
DUYSAL UYARANLARIN SİNİR İMPULSLARINA ÇEVRİLMESİ

SİNİR SONLANMALARINDA YEREL ELEKTRİKSEL AKIMLAR-RESEPTÖR POTANSİYELLERİ

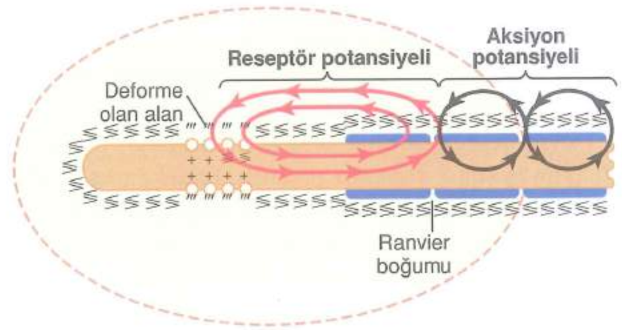
Bütün duysal reseptörler ortak bir özelliğe sahiptir. Reseptörü hangi tipte uyaran uyarırsa uyarsın, ilk etkisi reseptörün zar potansiyelini değiştirmektir. Potansiyeldeki bu değişikliğe *reseptör potansiyeli* denir.

Reseptör Potansiyelinin Mekanizmaları. Farklı reseptörler reseptör potansiyeline neden olan çeşitli yollardan biri ile uyarılabilir: (1) reseptörün mekanik şekil değişikliği ile reseptör zarı gerilir ve iyon kanalları açılır; (2) kimyasal bir maddenin zara uygulanmasıyla aynı zamanda iyon kanalları açılır; (3) zarın sıcaklığının değişmesiyle zar geçirgenliği değişir; veya (4) retinadaki görme reseptörüne düşen ışık gibi elektromanyetik radyasyonun etkileriyle, doğrudan ya da dolaylı olarak reseptör zarının özellikleri değişir ve zardaki kanallar yoluyla iyonların akışına izin verilir.

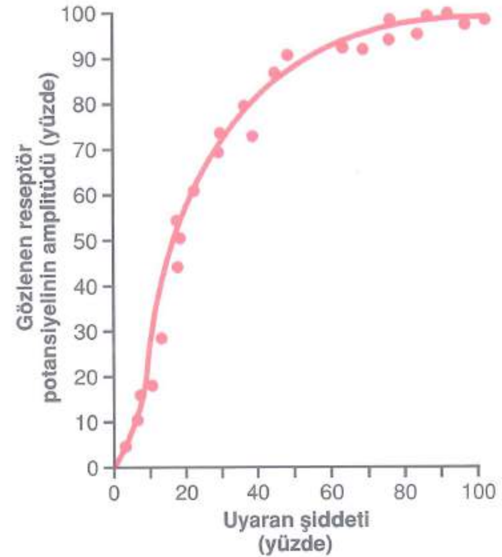
Bilinen duysal reseptörlerin farklı tipleri genel olarak bu dört yolla uyarılır. Bu durumların hepsinde zar potansiyelindeki değişikliğin temel nedeni, reseptör zarı



Şekil 47-2. Reseptör potansiyeli eşik değerin üstüne çıktığı zaman reseptör potansiyeli ile aksiyon potansiyeli arasındaki tipik ilişki.



Şekil 47-3. Bir Pacini cisimciğinde oluşan reseptör potaniyeli ile duysal sinirin uyarılması *(Loëwenstein WR:Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94: 510, 1961)*



Şekil 47-4. Bir Pacini cisimciğine uygulanan mekanik bir uyarının şiddeti ile reseptör potansiyeli amplitüdünün ilişkisi. *Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)*

geçirgenliğinin değişmesiyle iyonların zar boyunca daha çok ya da daha az difüzyonuna izin vermesi ve böylece *transmembran potansiyelinin* değişmesidir.

Reseptör Potansiyelinin En Yüksek Amplitüdü. Duysal reseptör potansiyellerinin pek çoğunun en yüksek amplitüdü yaklaşık 100 milivoltdur. Ancak bu seviye sadece duysal uyaran şiddeti çok yüksek olduğunda ortaya çıkar. Bu, aksiyon potansiyelinde kaydedilen maksimum voltaj ile yaklaşık aynıdır ve aynı zamanda zar sodyum iyonlarına en fazla geçirgen hale geldiği zaman voltajdaki değişikliktir.

Reseptör Potansiyeli ile Aksiyon Potansiyelinin İlişkisi. Reseptör potansiyeli, reseptörün bağlı bulunduğu sinir lifinde aksiyon potansiyeli meydana çıkaracak *eşiğin* üstüne çıktığı zaman **Şekil 47-2'de** gösterildiği gibi aksiyon potansiyelleri oluşur. Reseptör potansiyeli eşik değerin üstünde daha fazla yükseldikçe *aksiyon potansiyelinin frekansının* arttığına dikkat ediniz

PACİNİ CİSİMCİĞİNİN RESEPTÖR POTANSİYELİ-RESEPTÖR İŞLEVİNİN BİR ÖRNEĞİ

Şekil 47-1'de Pacini cisimciğin ortasındaki çekirdek bölümünde merkezi bir sinir lifinin uzandığına dikkat ediniz. Merkezi sinir lifinin etrafında birçok içice kapsül tabakası yer alır; böylece kapsülün dışında herhangi bir yerdeki basınç merkezi lifi uzatacak, üzerine basacak veya şeklini değiştirecektir.

Şekil 47-3'de Pacini korpüskülünün en içteki kapsül tabakası hariç bütün kapsül tabakaları kaldırıldıktan sonra sadece merkezi lifi görülmektedir. Kapsül içerisindeki merkezi lifin en uç kısmı miyelinsizdir; ancak lif bir periferik duyu sinirine girmek üzere cisimcikten ayrılmadan hemen önce miyelinlenir (şekilde mavi ile gösterilen kılıf).

Şekil 47-3, aynı zamanda Pacini cisimciğinde hangi mekanizmayla bir reseptör potansiyelinin üretildiğini de göstermektedir. Cisimciğe uygulanan basınç ile deforme olan terminal lif alanının ne kadar küçük olduğuna ve pozitif yüklü sodyum iyonlarının lifin içine difüzyonuna izin veren zardaki iyon kanallarının açıldığına dikkat ediniz. Bu olay lifin içinde bir pozitiflik meydana getirir; bu bir "reseptör potansiyeli"dir. Bu reseptör potansiyeli daha sonra kırmızı oklarla gösterildiği gibi lif boyunca yayılan, *yerel devre* akımlarını oluşturur. Pacini cisimciğinin kapsülü içinde yer alan birinci Ranvier boğumunda bu yerel akım lifin zarını depolarize eder. Bu olay daha sonra sinir lifinden merkezi sinir sistemine doğru iletilen tipik aksiyon potansiyellerini başlatır.

Uyaran Şiddeti ile Reseptör Potansiyeli Arasındaki İlişki. **Şekil 47-4'de**, bir Pacini cisimciğinin merkezine deneysel olarak uygulanan mekanik basıncın gittikçe güçlenmesiyle ("uyaran gücü" artışı) oluşan

reseptör potansiyelinin amplitüdündeki değişme görülmektedir. Amplitüdün başlangıçta hızla arttığına, fakat yüksek uyaran gücünde giderek daha yavaş arttığına dikkat ediniz.

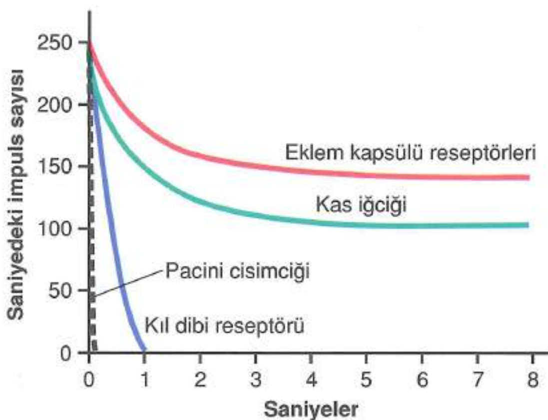
Duysal reseptörlerden iletilen *ardışık aksiyon potansiyellerinin frekansı*, reseptör potansiyelindeki artışla orantılı olarak artar. Bu ilkeyi **Şekil 47-4**'deki verilerle birlikte incelediğimizde, reseptörün çok şiddetli uyarılması aksiyon potansiyellerinin sayısında giderek daha az biçimde ilave artışa neden olur. Bu son derece önemli prensip hemen hemen tüm duysal reseptörler için geçerlidir. Bu ilke reseptörün çok zayıf duysal deneyime duyarlı olmasını fakat duysal deneyim aşırı olana kadar en üst ateşleme hızına ulaşmamasını sağlar. Bu da, reseptörün çok zayıftan çok şiddetliye kadar geniş bir yanıt aralığına sahip olmasına izin verir.

RESEPTÖRLERİN ADAPTASYONU

Bütün duysal reseptörlerin bir başka özelliği de herhangi bir sabit uyarana bir süre sonra kısmen ya da tamamen *adapte* olmalarıdır. Yani, sürekli bir duysal uyaran uygulandığı zaman, reseptör başlangıçta yüksek impuls hızında cevap verir ve daha sonra giderek yavaşlar, aksiyon potansiyellerinin hızı çok aza, hatta sıfıra düşer.

Şekil 47-5, bazı tip reseptörlerdeki tipik adaptasyonu göstermektedir. Pacini cisimciklerinin son derece hızlı, kıl dibi reseptörlerinin bir saniye içinde, buna karşın bazı eklem kapsülü ve kas iğciği reseptörlerinin ise yavaş adapte olduklarına dikkat ediniz.

Bazı duysal reseptörler diğerlerinden çok daha fazla adaptasyon göstermektedir. Örneğin, Pacini cisimcikleri bir saniyenin birkaç salisesi içinde "sönmeye" adapte olur ve kıl dibi reseptörleri bir saniye veya daha fazla sürede tam adapte olur. Muhtemelen, diğer mekanoreseptörlerin tamamı da sonunda hemen hemen tamamen adapte olurlar; fakat bunun için saatler ya da günler gerektiğinden dolayı "adapte olmayan" reseptörler denir. Bir mekanoreseptörün tamamen adaptasyonu için ölçülen en uzun süre yaklaşık 2 gündür; bu birçok aort ve karotis baroreseptörleri için adaptasyon süresidir ancak bazı fizyologlar bu özelleşmiş baroreseptörlerin hiçbir zaman tamamen adapte olmadığına inanırlar. Bazı mekanoreseptör olmayan reseptörler, örneğin, kemoreseptörler ve ağrı reseptörleri büyük bir olasılıkla hiçbir zaman tamamen adapte olmazlar.



Şekil 47-5. Çeşitli tiplerdeki reseptörlerin adaptasyonu, bazı reseptörlerin hızlı, bazılarının yavaş adaptasyonu görülmektedir.

Reseptörlerin Adaptasyon Mekanizmaları. Reseptör potansiyelinin gelişmesi gibi, reseptör adaptasyon mekanizması da her bir reseptör tipi için farklıdır. Örneğin gözde, basil ve koniler ışığa duyarlı kimyasallarının konsantrasyonlarının değişmesi ile adapte olurlar (Bölüm 51'de tartışıldı).

Mekanoreseptörler arasında en detaylı çalışılan reseptör Pacini cisimciğidir. Bu reseptörlerde adaptasyon iki şekilde oluşur. Birincisi Pacini cisimciği viskoelastik bir yapıdır ki, cisimciğin bir tarafına şeklini değiştirici bir kuvvet aniden uygulandığında bu kuvvet anında cisimciğin viskoz bileşenleri ile doğrudan merkezi sinir lifinin aynı tarafına iletilir, böylece reseptör potansiyeli ortaya çıkar. Ancak saniyenin birkaç yüzde biri içinde cisimcikteki sıvı yeniden dağılır ve reseptör potansiyeli artık meydana gelmez. Böylece reseptör potansiyeli basıncın başlangıcında görülür fakat basınç devam etmesine rağmen saniyenin küçük bir bölümünde kaybolur.

Pacini cisimciğinin daha yavaş ikinci adaptasyon mekanizması sinir lifinin kendisinde ortaya çıkan *akomodasyon* denilen bir süreçten kaynaklanır. Yani, merkezi çekirdek lifin deforme olması devam edecek olsa bile, sinir lifinin ucu gitgide uyarana "akomode" olur. Bu büyük olasılıkla sinir lifi zarındaki sodyum kanallarının giderek artan "inaktivasyonu" sonucudur. Bu sodyum kanalları boyunca sodyum akımının gittikçe kanalların kapanmasına yol açması demektir. Bu etki Bölüm 5'de açıklandığı gibi hücre zarı sodyum kanallarının tamamında ya da çoğunda ortaya çıkmaktadır.

Bu benzer iki genel adaptasyon mekanizması büyük olasılıkla diğer tip mekanoreseptörlere de uygulanabilir. Buna göre adaptasyon kısmen reseptör yapısındaki tekrar düzenlenmeden, kısmen de sinir lifi ucundaki elektriksel tip akomodasyondan kaynaklanmaktadır.

Yavaş Adapte Olan Reseptörlerin Sürekli Uyaran Şiddetini Algılaması—"Tonik" Reseptörler. Yavaş adapte olan reseptörler uyaran olduğu sürece impulsları beyine göndermeye devam ederler (ya da en azından bir çok dakikalar ya da saatler için). Bu nedenle bu reseptörler beyini sürekli vücudun durumu hakkında haberder ederler ve çevresiyle ilişkide tutarlar. Örneğin, kas iğcikleri ve Golgi tendon organlarından gelen impulslar her an merkezi sinir sisteminin kas kasılma durumu ve tendon üzerindeki yükü bilmesini sağlar.

Yavaş adapte olan diğer reseptörler (1) vestibüler aygıtdaki makula reseptörleri, (2) ağrı reseptörleri, (3) arteryel sistemin baroreseptörleri ve (4) karotis ve aort cisimciklerinin kemoreseptörlerini içerir.

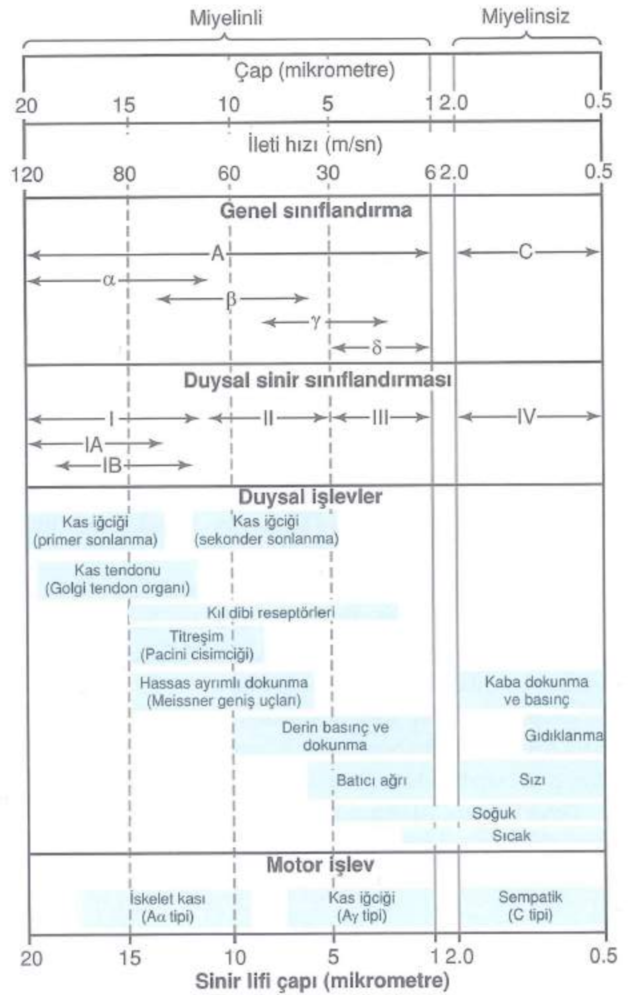
Yavaş adapte olan reseptörlere, bilgiyi saatlerce hatta günlerce iletmeye devam ettirebildikleri için *tonik* reseptörler denir.

Hızlı Adapte Olan Reseptörlerin Uyaran Şiddetindeki Değişmeleri Algılaması—"Hız Reseptörleri" "Hareket Reseptörleri" veya "Fazik Reseptörler." Hızlı adapte olan reseptörler sürekli sinyal iletmek için kullanılamazlar, çünkü bunlar sadece uyaran şiddeti değiştiğinde uyarılırlar. Ama *gerçekten bir değişiklik meydana geldiği zaman* bunlar güçlü cevap verirler. Bu nedenle bu reseptörlere *hız* reseptörü, *hareket* reseptörü ya da *fazik* reseptör denir. Böylece, Pacini cisimciğinde, dokuya uygulanan ani basınç bu reseptörü birkaç milisaniye uyarır ve daha sonra basınç devam etse bile uyarılması biter. Ancak, daha sonra basınç kalktığı zaman tekrar bir sinyal iletir. Diğer bir değişle, Pacini cisimciği hızlı doku deformasyonlarının sinir sistemine haber verilmesinde son derece önemlidir, fakat vücuttaki değişmeyen durum hakkında bilgi iletimi için işe yaramaz.

Hız Reseptörlerinin Öngörü İşlevleri. Eğer kişi vücut durumunda meydana gelen bazı değişimlerdeki hızı bilinirse, birkaç saniye, hatta birkaç dakika sonraki vücut durumunu tahmin edebilir. Örneğin, kişi bir daire etrafında koştuğu zaman kulağın vestibüler aygıtındaki yarım daire kanallarının reseptörleri başın dönme hızını bildirir. Bu bilgiyi kullanarak kişi sonraki 2 saniye içinde ne kadar döneceğini tahmin edebilir ve dengesini kaybetmemek için *vaktinden önce* bacaklarının hareketini ayarlayabilir. Aynı şekilde, eklemlerin içinde ya da yakınında yeralan reseptörler vücudun farklı kısımlarının hareket hızlarını bildirmeye yardım eder. Örneğin, eklem hız reseptöründen gelen bilgi sinir sisteminin biri koşarken sonraki saniyenin belirli bir bölümü sırasında ayakların nerede olacağını tahmin etmesini sağlar. Bu nedenle, pozisyonda ileriye yönelik gerekli düzenlemeyi yapmak için bacak kaslarına uygun motor sinyaller iletilebildiğinden dolayı kişi düşmeyecektir. Bu önceden haber verme işlevi olmadan kişinin koşması mümkün değildir.

Farkı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Fizyolojik Sınıflandırılmaları

Bazı sinyallerin merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden perifere çok hızlı iletilmesi gerekir; aksi takdirde bu bilgiler yararsız olur. Bu duysal sinyallere örnek olarak, koşarken saniyenin bölümleri içinde bacakların anlık pozisyonunu beyne ileten duysal sinyalleri gösterebiliriz. Bunun



Şekil 47-6. Sinir liflerinin fizyolojik sınıflandırılması ve işlevleri.

tam tersi olarak da, sürekli ve künt ağrılar gibi bazı duysal bilginin hızlı iletisi gerekmediğinden yavaş ileten lifler yeterli olacaktır. **Şekil 47-6**'da gösterildiği gibi, sinir liflerinin çapları 0,5 ile 20 mikrometre arasında değişir - daha büyük çaptakilerin ileti hızları daha büyüktür. İleti hızı aralığı 0,5 ile 120 m/sn arasıdır.

Sinir Liflerinin Genel Sınıflandırması. **Şekil 47-6**'da gösterildiği gibi, farklı sinir lifleri "genel sınıflandırma" ve "duysal sinir sınıflandırması" şeklinde sınıflanmaktadır. Genel sınıflandırmada lifler A ve C liflerine ayrılır ve A lifleri de α, β, γ ve δ olmak üzere alt gruplarına ayrılır.

A tipi lifler spinal sinirlerin tipik geniş ve orta kalınlıkta *miyelinli* lifleridir. C tipi lifler ise ince, *miyelinsiz* liflerdir ve impulsları düşük hızda iletirler. C tipi lifler periferik sinirlerin çoğunun duysal liflerinin yarısından fazlasını, otonom postgangliyonik liflerin de hepsini oluştururlar.

Çeşitli sinir liflerinin çaplarının genişliği, ileti hızları ve işlevleri de **Şekil 47-6**'da gösterilmiştir. Birkaç kalın

miyelinli liflerin impulsları 120 m/sn gibi büyük bir hızla, bir futbol sahasından daha uzun mesafeye 1 sn'de ilettiğine dikkat ediniz. Öte yandan, en ince lifler impulsları 0,5 m/sn gibi düşük bir hızla iletirler. Bu liflerle impulsların ayak baş parmağından medulla spinalise kadar ulaşması için yaklaşık 2 saniye geçer.

Duyu Fizyologlarının Kullandığı Başka Bir Sınıflandırma. Bazı kayıt teknikleri ile Aα lifleri iki alt gruba ayrılabilir; ancak bu teknikler kullanılarak Aβ ve Aγ liflerini ayırdetmek kolay değildir. Bu nedenle duyu fizyologları tarafından çoğu kez aşağıdaki sınıflandırma kullanılır:

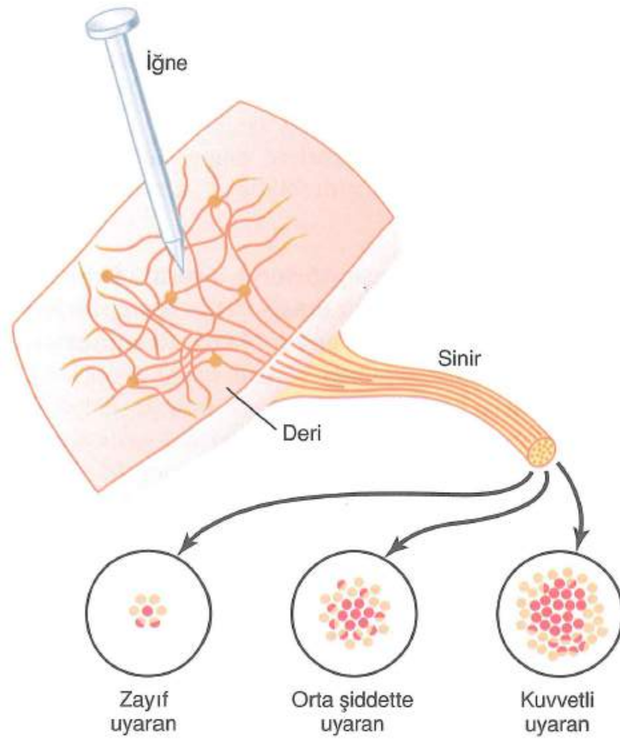
Grup Ia. Kas iğciklerindeki anülospiral sonlanmalarından gelen liflerdir (ortalama çapları 17 mikrometre olan bu lifler genel sınıflandırmada A liflerinin α tipidir).

Grup Ib. Golgi tendon organından başlayan liflerdir (ortalama çapları 16 mikrometre kadar olan bu lifler de A liflerinin α tipidir).

Grup II. Birçok deri dokunma reseptöründen ve kas iğciklerindeki çiçek püskülü sonlanmalardan kaynaklanırlar (ortalama çapları yaklaşık 8 mikrometre olan bu lifler genel sınıflandırmadaki β ve γ tipi A lifleridir).

Grup III. Sıcaklık, kaba dokunma ve batıcı ağrıların duyularını ileten liflerdir (ortalama 3 mikrometre çapında olan bu lifler genel sınıflandırmada δ tipi A lifleridir).

Grup IV. Ağrı, kaşınma, sıcaklık ve kaba dokunma duyularını ileten miyelinsiz liflerdir (0,5-2 mikrometre çapındaki bu lifler genel sınıflandırmada C grubu liflerdir).



Şekil 47-7. İğne batırılan bir deri bölgesinden başlayan sinir içindeki ağrı liflerinin uyarılma kalıbı. Bu uyarılma kalıbı *uzaysal eklenmeye* bir örnektir.

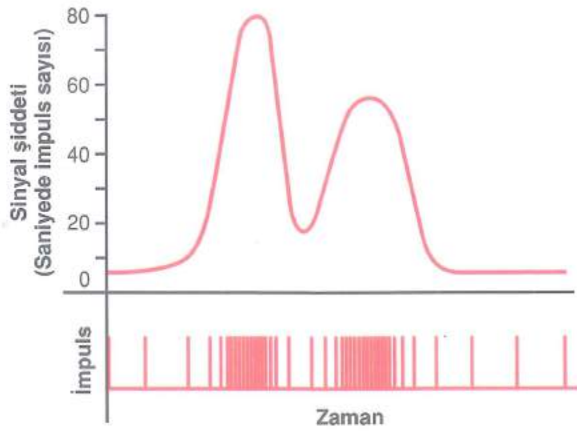
SİNİR TRAKTUSLARINDA FARKLI ŞİDDETTE SİNYALLERİN İLETİMİ-UZAYSAL VE ZAMANSAL EKLENME

Her bir sinyalin her zaman taşınması gereken özelliklerinden biri şiddetidir- örneğin ağrının şiddeti gibi. Şiddetin bu farklı dereceleri ya ileten paralel liflerin sayısı artırılarak ya da tek bir lif boyunca daha fazla sayıda aksiyon potansiyeli gönderilerek taşınır. Bu iki mekanizmaya sırasıyla *uzaysal eklenme* (spasyal sumasyon) ve *zamansal eklenme* (temporal sumasyon) denir.

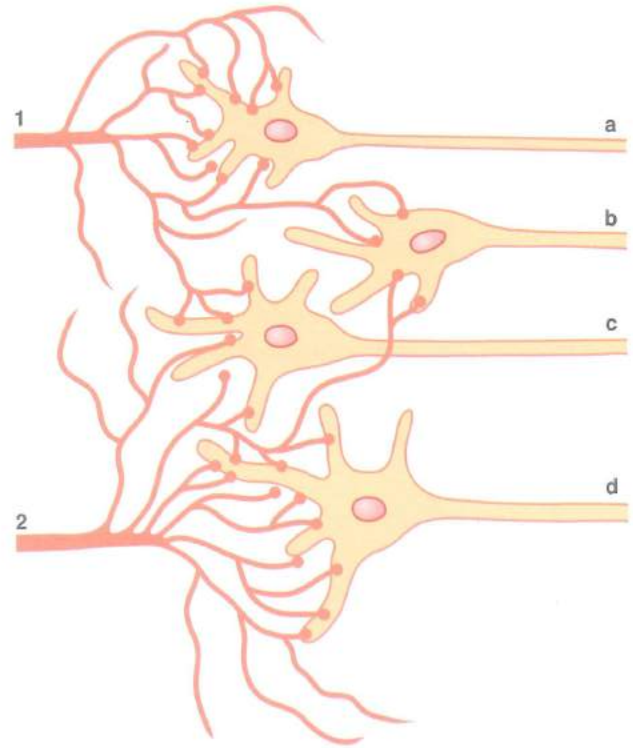
Uzaysal Eklenme. **Şekil 47-7**, *uzaysal eklenme* olayını göstermektedir. Şekilde görüldüğü gibi, sinyalin şiddetindeki artış, ileti için kullanılan lif sayısının gittikçe artmasıyla taşınır. Şekilde derinin bir bölümünün çok sayıda paralel ağrı lifiyle inerve edildiği görülmektedir. Bu liflerin her biri ağrı reseptörü görevi yapan yüzlerce küçük *serbest sinir ucuna* dallanmıştır. Tüm lif kümesinden ayrılan bir ağrı lifi çok defa deride 5 cm çapında geniş bir deri alanına dağılır. Bu alana lifin *reseptör alanı* adı verilir. Alanın merkezinde uçların sayısı büyük olduğu halde, çevreye doğru azalır. Şekilde aynı zamanda, sinir lifleri dallarının diğer ağrı liflerinin dallarıyla örtüştüğü de görülmektedir. Bu nedenle, iğne batışı genellikle birçok farklı ağrı liflerini eşzamanlı olarak uyarır. İğne belirli bir ağrı lifinin reseptör alanının ortasına battığı zaman alanın ortasındaki serbest sinir uçlarının sayısı periferdekinden daha fazla olduğu için bu lifin uyarılma derecesi, iğne reseptif alanının periferine battığındaki uyarılma derecesinden çok daha büyüktür.

Şekil 47-7'nin alt bölümünde deri alanlarından gelen sinir demetinde enine kesitin üç farklı görüntüsü verilmiştir. Solda zayıf bir uyaranla yalnız ortadaki tek sinir lifinin kuvvetle uyarıldığı (kırmızı renkli liflerle gösterilmiş), komşu liflerin ise zayıf olarak uyarıldığı (yarısı-kırmızı lifler) belirtilmiştir. Öteki iki enine kesitte, sırasıyla orta şiddette ve şiddetli uyaranlarla gittikçe daha çok sayıda lifin uyarıldığı görülmektedir. Böylece sinyaller güçlendikçe giderek daha çok life yayılırlar. Bu *uzaysal eklenme* olayıdır.

Zamansal Eklenme. Sinyalin gittikçe artan şiddetini iletmek için ikinci bir yol da, her bir lifteki sinir impulslarının *frekansını* artırmaktır; buna *zamansal eklenme* adı verilir. **Şekil 47-8**, bu olguyu göstermektedir. Şeklin üst bölümünde sinyalin şiddetinin değişimi, alt bölümünde de sinir lifiyle iletilen impulslar görülmektedir.



Şekil 47-8. Sinyal şiddetinin sinir impulslarında frekans modülasyon serisine dönüşümü. Yukarıda sinyal şiddeti, aşağıda da ayrı sinir impulsları görülmektedir. Bu *zamansal eklenmeye* bir örnektir.



Şekil 47-9. Bir nöron havuzunun temel organizasyonu.

NÖRON HAVUZLARINDA SİNYALLERİN İLETİLMESİ VE İŞLENMESİ

Merkezi sinir sistemi gerçekten binlerce, milyonlarca nöron havuzunu kapsar. Bu havuzların bazılarında az sayıda, bazılarında da çok büyük sayılarda nöron bulunur. Örneğin, tüm beyin korteksi tek büyük bir nöron havuzu olarak düşünülebilir. Bazal gangliyonlar, talamusun özgül çekirdekleri, serebellum, mezensefalon, pons ve medulla oblongatada da nöron havuzları bulunur. Omuriliğin arka gri maddesinin tümü uzun bir nöron havuzu olarak kabul edilebilir.

Her nöron havuzu kendi özel organizasyonuna sahiptir; bu da sinyalleri kendine özgü biçimde işlemesine neden olur. Böylece bu nöron havuzlarının toplam birlikteliği sinir sisteminin farklı işlevlerinin yürütülmesine izin verir. Ancak bu havuzlar farklı işlev gösterdikleri halde, ilerideki bölümlerde tanımlanacağı gibi benzer birçok işlevsel prensiplere de sahiptirler.

SİNYALLERİN NÖRON HAVUZLARINDAN GEÇİŞİ

Nöronların Sinyallerin Geçişi İçin Organizasyonu. **Şekil 47-9**'da bir nöron havuzundaki çeşitli nöronların solda "giriş" lifleri, sağda da "çıkış" lifleri görülmektedir. Her bir giriş lifi, önce yüzlerce, daha sonra da binlerce terminal life bölünerek ortalama bin ya da daha fazla terminal lifle nöron havuzundaki nöronların dendritleri ya da hücre gövdeleriyle sinaps yapmak üzere nöron havuzunda geniş bir alana yayılırlar. Dendritler genelde havuzda yüzlerce hatta binlerce mikrometreye kadar ulaşan bir alana dallanarak yayılırlar.

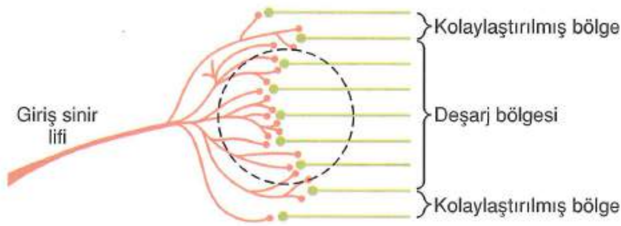
Gelen her bir sinir lifi ile uyarılan nöron alanına *uyarılma alanı* adı verilir. Her bir girdi lifinin çok sayıda ucunun kendi "alanına" yakın nöron üzerinde sonlandığına, daha uzak nöronlarda giderek daha az sayıda sonlanma bulunduğuna dikkat ediniz.

Eşik ve Eşikaltı Uyaranlar-Uyarılma ya da Kolaylaştırma (Fasilitasyon). Bölüm 46'da tartışıldığı gibi, tek bir eksitatör presinaptik terminal deşarjı hemen hemen hiçbir zaman postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeline neden olmaz. Eksitasyon yaratabilmek için ya eşzamanlı olarak birçok giriş terminalinin aynı nöron üzerinde deşarj yapmaları ya da eksitasyonların hızla birbirini izlemesi gerekir. Örnek olarak **Şekil 47-9**'daki nöronlardan birini uyarmak için altı ayrı terminalin eşzamanlı deşarjının olması gerektiğini düşünelim. *Giriş lifi 1'in, a nöronunda* deşarj sağlamak için gerekenden daha fazla terminale sahip olduğuna dikkat ediniz. Giriş lifi l'den, bu nörona gelen uyarana *eksitatör uyaran,* ya da eksitasyon eşiğinin üstünde olduğu için *eşiküstü uyaran* adı verilir.

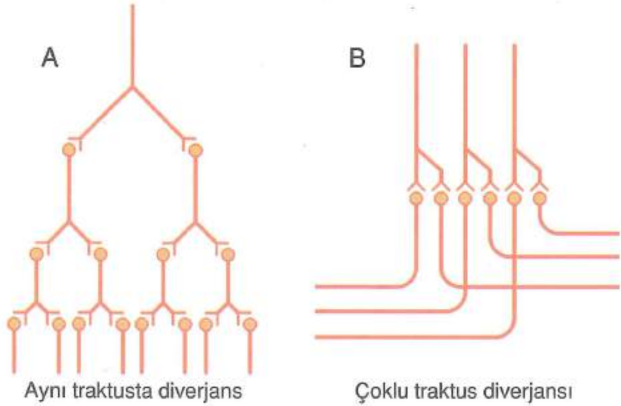
Giriş lifi l'in, aynı zamanda b ve c nöronları üzerinde de terminalleri vardır ancak bunlar uyarmaya yeterli değildir. Yine de bu terminallerin deşarjları her iki nöronu da öteki giriş liflerinden gelecek sinyallere karşı duyarlı hale getirirler. Bu durumda bu nöronlara gelen uyaranlara *eşikaltı* ve nöronlara da *kolaylaştırılmış* denir.

Benzer şekilde *giriş lifi* 2'den, *d nöronuna* eşiküstü, *b ve c nöronlarına* eşikaltı fakat kolaylaştırıcı impulslar gelmektedir.

Şekil 47-9, bir nöron havuzunun çok dar bir alanını büyütülmüş olarak vermektedir. Çünkü **Şekil 47-10**'da görüldüğü gibi her bir giriş sinir lifi, kendi dağılma "alanı"nda yüzlerce ya da binlerce nörona çok sayıda sonlanma dalı verir. Bu şekilde merkezde yuvarlak içine



Şekil 47-10. Bir nöron huvuzunda "deşarj" bölgesi ve "kolaylaştırılmış" bölgeler.



Şekil 47-11. Nöron yollarındaki "diverjans" (dallanma). *A,* Bir yolda sinyalin "kuvvetlendirilmesini" sağlayan diverjans. *B,* Sinyalin farklı alanlara iletilmesini sağlayan çoklu yolda diverjans.

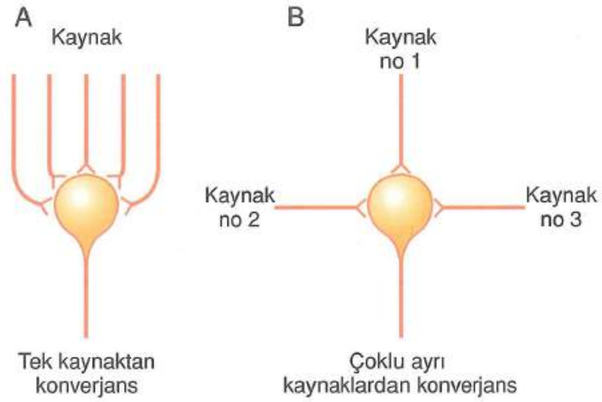
alınmış alandaki tüm nöronlar giriş lifleriyle uyarılırlar. Bu alana giriş lifinin *deşarj bölgesi* ya da *eksitasyon bölgesi* ya da *liminal alan* denir. İki yanda bulunan nöronlar ise uyarılmamış fakat kolaylaştırılmıştır. Bu bölgelere de *kolaylaştırılmış bölge* ya da *eşikaltı* veya *subliminal bölge* adı verilir.

Bir Nöron Havuzunun İnhibisyonu. Giriş liflerinin bazıları nöronları eksite değil inhibe eder. Bu mekanizma kolaylaştırmanın tersidir ve inhibitör dalların dağıldığı bölgeye *inhibitör bölge* denir. İnhibisyonun derecesi bölgenin merkezindeki sonlanmaların çokluğu nedeniyle daha yüksektir; çevreye doğru gittikçe daha azalır.

Sinyallerin Nöron Havuzundan Geçerken Dallanması

Bir nöron havuzuna giren zayıf sinyallerin çoğunlukla havuzdan ayrılırken çok daha fazla sayıda sinir lifini uyarması önemlidir. Bu olaya *diverjans (dallanma)* denir. Tamamen farklı amaçları olan başlıca iki çeşit diverjans vardır.

Şekil 47-11*A*'da *kuvvetlendirici* tipte bir diverjans görülmektedir. Kuvvetlendiri diverjans, giriş sinyallerinin geçtikleri yollarda birbirini takip eden gittikçe artan sayıda nöronlara yayılması demektir. Bu tip diverjans iskelet kaslarını kontrol eden kortikospinal yolun özelliğidir.



Şekil 47-12. Çok sayıda giriş lifinin tek bir nöron üzerinde "konverjans"ı **A,** Tek kaynaktan gelen çok sayıda giriş lifleri. **B,** Çok sayıda kaynaktan gelen giriş lifleri.

Motor kortekste bir büyük piramidal hücre, fazlasıyla kolaylaştırıldığı koşullarda, sayısı 10.000'e kadar ulaşan kas liflerini uyarma yeteneğindedir.

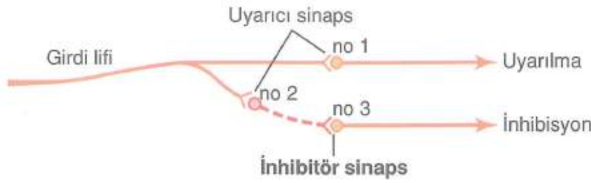
İkinci tip diverjans **Şekil 47-11*B***'de gösterilen *çoklu traktus diverjansıdır.* Bu durumda sinyaller sinir havuzundan iki ayrı doğrultuda taşınırlar. Örneğin, medulla spinalisin arka kordonlarında iletilen bilgi beynin alt bölgelerinde iki ayrı yol izler: (1) serebelluma ve (2) beynin alt bölgelerinden talamus ve beyin korteksine. Benzer şekilde, talamusta duysal bilginin hemen hepsi hem talamusun daha derin yapılarına hem de aynı zamanda beyin korteksinin farklı kısımlarına iletilir.

Sinyallerin Birleşmesi

Konverjans, çok sayıda giriş liflerinden gelen sinyallerin bir tek nöronu uyarmak için toplanmasıdır. **Şekil 47-12*A***, *tek bir kaynaktan konverjansı* göstermektedir. Yani tek bir liften gelen çok sayıda terminal aynı nöron üzerinde sonlanır. Bu durum nöronların tek bir giriş terminalinden gelen aksiyon potansiyeliyle hemen hemen hiç bir zaman uyarılmadığını göstermesi bakımından önemlidir. Fakat çok sayıda giriş terminallerinden gelen aksiyon potansiyelleri nöronun deşarjı için gerekli eşik değere ulaşmasını sağlayacak yeterli uzaysal eklenmeyi sağlar.

Şekil 47-12*B*'de gösterildiği gibi *konverjans, birçok kaynaktan gelen* giriş *sinyallerinin* (eksitatör veya inhibitör) *konverjansı da olabilir.* Örneğin, omurilik ara nöronlarında (1) periferik sinirlerden omuriliğe giren lifler, (2) omuriliğin bir segmentinden diğerine geçen propriyospinal lifler, (3) beyin korteksinden gelen kortikospinal lifler ve (4) beyinden omuriliğe inen bazı uzun yollar konverjans gösterir. Daha sonra bu ara nöronlardan gönderilen sinyaller de kas işlevini kontrol etmek için ön motor nöronda konverjansa uğrarlar.

Farklı kaynaklardan gelen bilginin konverjansı sonucu ortaya çıkan cevap bütün bu farklı tipteki bilginin bileşkesidir. Birleşme, merkezi sinir sisteminin, bilginin farklı türlerini tarama, ekleme ve düzenleme için kullandığı önemli bir yoldur.

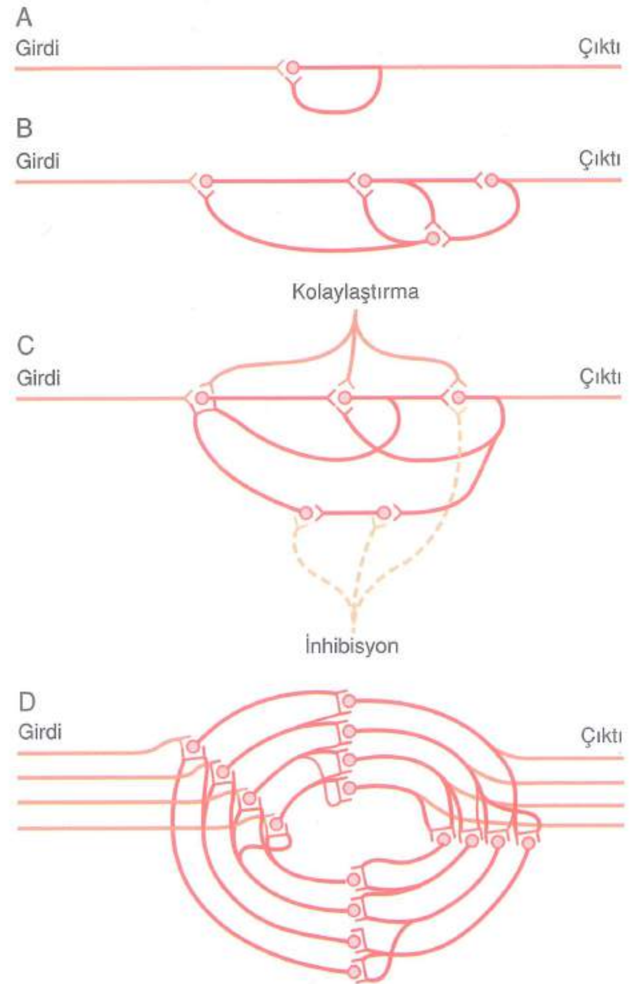


Şekil 47-13. İnhibitör devre. Nöron 2 inhibitör bir nörondur.

Uyarıcı ve İnhibitör Çıktı Sinyalleri Olan Nöron Devreleri

Bazen bir nöron havuzuna gelen sinyal bir yönde uyarıcı çıktı sinyali oluştururken, aynı zamanda başka bir yönde de inhibitör çıktı sinyali oluşturabilir. Örneğin omurilikte bir nöron grubu bacağın öne doğru bir hareketi için uyarıcı sinyal gönderirken, başka bir nöron grubu da eşzamanlı olarak, bacağın öne doğru hareketine olan direnci kaldırmak üzere, bacağın arka kaslarını baskılar. Bütün antagonist kas çiftlerinin kontrolünde karakteristik olan bu tip devrelere *resiprokal inhibisyon devreleri* adı verilir.

Şekil 47-13, inhibisyonun hangi yoldan sağlandığını göstermektedir. Giriş lifi uyarıcı çıkış yolunu doğrudan uyardığı halde, *inhibitör bir ara nöron* (nöron 2), nöron havuzunun ikinci çıkış yolunu inhibe etmek için farklı tipte bir transmiter madde salgılar. Bu tip devre aynı zamanda beynin birçok bölgelerindeki aşırı aktivitenin önlenmesinde de önemli olmaktadır.



Şekil 47-14. Gittikçe karmaşıklaşan yansıyan devreler.

NÖRON HAVUZUNDA BİR SİNYALİN UZATILMASI—"ARD-BOŞALIM"

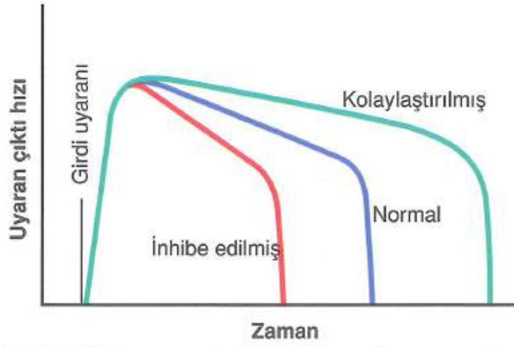
Şimdiye kadar, yalnızca nöron havuzları boyunca naklедilen sinyallerden söz ettik. Ancak pek çok olayda havuza giren sinyal tamamlandıktan sonra birkaç milisaniyeden dakikaya kadar uzayan *ard-boşalım* denilen uzamış çıktı deşarjlarına neden olur. Ard-boşalıma neden olan en önemli mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır.

Sinaptik Ard-Boşalım. Bir nöronun soma ya da dendritlerinin yüzeyindeki uyarıcı sinapslara deşarjlar geldiği zaman nöronda postsinaptik elektriksel potansiyel gelişir ve özellikle bazı uzun-etkili sinaptik transmiter maddelerle birçok milisaniye sürer. Bu potansiyel süresince nöron uyarılmaya devam eder, Bölüm 46'da açıklandığı gibi, sürekli bir çıkış impuls dizisi oluşur. Böylece tek başına bu sinaptik ard-boşalım mekanizmasının bir sonucu olarak, tek bir girdi sinyalinin, milisaniyeler boyunca sürecek bir sinyal çıktısı (bir dizi yineleyen deşarj) oluşturması mümkün olur.

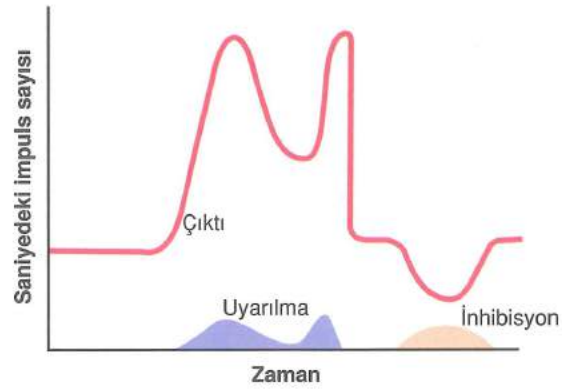
Sinyal Uzamasına Neden Olan Yansıyan (Osilatör) Devreler. Sinir sistemindeki tüm devrelerin en önemlilerinden biri de *yansıyan* ya da *osilatör devrelerdir.* Bu tip devreler nöron devresinin içinde yer alan pozitif geribildirim tarafından oluşturulur. Bu pozitif geribildirim aynı devrenin girişini yeniden uyarır. Sonuçta devre bir kere uyarıldığında, uzun süre yineleyen deşarjlar yapabilir.

Yansıyan devrelerin olası çeşitli modelleri **Şekil 47-14**'de görülmektedir. Bunlardan, tek bir nöronu içeren en basiti **Şekil 47-14*A***'da verilmiştir. Burada çıktı nöronu basitçe gönderdiği bir kollateral lifle kendi dendritlerini ya da somasını tekrar uyarabilir. Bu tip devrenin önemi her ne kadar açık olmasa da, teorik olarak nöron bir kez deşarj yaptıktan sonra geribildirim uyarıları nöron deşarjlarını uzun bir süre sürdürebilir.

Şekil 47-14*B*'de geribildirim devresine birkaç nöronun daha katılmasıyla, başlangıç deşarjı ile geribildirim sinyali arasındaki sürenin daha da uzadığı görülmektedir. **Şekil 47-14*C***, yansıyan devreye hem inhibitör, hem de uyarıcı liflerin katılımıyla oluşan daha karmaşık bir sistemi göstermektedir. Kolaylaştırıcı bir sinyal yansımanın



Şekil 47-15. Tek bir uyaran girdisinden sonra, bir yansıyan devreden alınan tipik çıktı sinyal kalıbı. Kolaylaştırma ve inhibisyonun etkileri görülmektedir.



Şekil 47-16. Tek bir yansıyan devreden veya intrensek deşarj yapan nöron havuzundan sürekli sinyal çıktısı. Uyarıcı veya inhibitör giriş sinyallerinin etkileri de şekilde görülmektedir.

şiddet ve sıklığını artırırken, inhibitör bir sinyal yansımayı baskılar veya durdurur.

Şekil 47-14D, yansıyan devrelerin çoğunun birçok paralel liften oluştuğunu göstermektedir. Her hücresel durakta terminal lifler geniş biçimde yayılır. Böyle bir sistemde yansıyan sinyal, o an için yansımaya katılan paralel liflerin kaç tane olduğuna bağlı olarak zayıf ya da kuvvetli olabilir.

Bir Yansıyan Devrede Sinyal Uzamasının Özellikleri. **Şekil 47-15**, tipik bir yansıyan devreyi göstermektedir. Girdi uyaranı sadece 1 milisaniye kadar sürdüğü halde, çıktı birçok milisaniye hatta dakikalarca sürebilmektedir. Şekil, çıktı sinyalinin şiddetinin genellikle yansımanın başında yüksek bir düzeye kadar arttığını ve sonra kritik bir düzeye doğru azalarak aniden tümüyle kaybolduğunu göstermektedir. Yansımanın bu ani kayboluşunun nedeni, devredeki sinaptik kavşakların yorgunluğudur. Kritik bir düzeyin ötesindeki yorgunluk, devredeki bir sonraki nöronun uyarılmasını eşik düzeyin altına düşürür; böylece devredeki geribildirim aniden kopar.

Tüm sinyalin sona ermesine kadar geçen süre, beynin diğer bölümlerinden gelerek devreyi kolaylaştıran ya da inhibe eden sinyallerle de kontrol edilebilmektedir. Çıkış sinyallerinin tam bu özellikteki kayıtları, ayağın ağrılı uyaranla uyarılmasından sonra bir fleksör reflekste yer alan bir kası uyaran motor sinirlerden alınmıştır (**Şekil 47-18**'de gösterildiği gibi).

Bazı Nöron Devrelerinden Sürekli Sinyal Çıktısı

Bazı nöron devreleri uyarıcı giriş sinyalleri olmasa bile sürekli çıkış sinyalleri yaymaktadır. En az iki mekanizma bu etkiye sebep olur: (1) sürekli intrensek nöron deşarjı ve (2) sürekli yansıyan sinyaller.

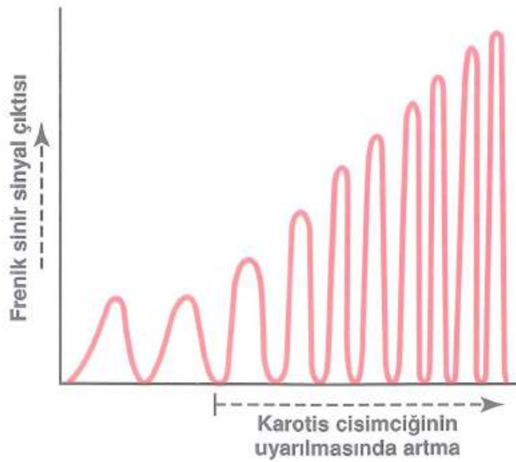
İntrensek Nöron Uyarılabilirliğinin Oluşturduğu Sürekli Deşarjlar. Diğer uyarılabilen dokularda olduğu gibi nöronlar da uyarıcı zar potansiyeli belirli bir eşik değerin üzerine yükselirse, yineleyen deşarjlar yaparlar. Birçok nöronun zar potansiyelleri, normal durumda bile, sürekli impuls yayacak kadar yüksektir. Bu fenomen, özellikle serebellumun çok sayıdaki nöronunda ve omuriliğin ara nöronlarının çoğunda görülür. Bu hücrelerin yaydığı impulsların frekansı, uyarıcı sinyallerle artar, inhibitör sinyallerle azalır; inhibitör sinyaller sıklıkla ateşleme hızını sıfıra indirebilir.

Bilgi İletim Yolu Olarak Yansıyan Devrelerden Yayılan Sürekli Sinyaller. Yansımayı durduracak kadar yorulmayan bir yansıyan devre, sürekli bir uyaran kaynağıdır. Ayrıca, yansıma havuzuna giren inhibitör impulslar çıkış sinyalini azaltabilir; hatta söndürebilirken, uyarıcı impulslar çıkış sinyalini yükseltebilirler.

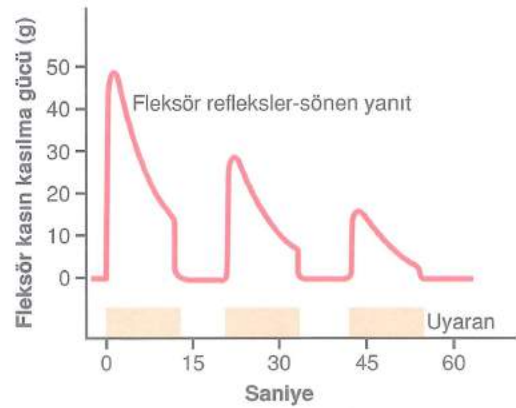
Şekil 47-16, bir nöron havuzundan sürekli bir sinyal çıkışını göstermektedir. Nöron havuzu intrensek nöronal uyarılabilirlik ya da yansımanın bir sonucu olarak impuls yayabilir. Uyarıcı giriş sinyalinin çıkış sinyalini çok artırdığı, inhibitör giriş sinyalinin ise çıkışı çok azalttığına dikkat ediniz. Radyo dalgaları ile ilgisi olan öğrencilerin kolaylıkla tanıyabilecekleri gibi, bu bir *taşıyıcı dalga* tipinde bilgi iletisidir. Yani, uyarıcı ve inhibitör kontrol sinyalleri çıkış sinyalinin *nedeni* değildir, fakat onun seviyesini *kontrol* ederler. Bu taşıyıcı dalga sisteminin sinyal şiddetinde bir artışı olduğu kadar bir azalmayı da sağladığına dikkat ediniz. Oysa buraya kadar taşınan bilgi tipinin negatif bilgiden ziyade esasen pozitif bilgi olduğunu tartışmıştık. Bilginin bu türlü iletisi otonom sinir sistemi tarafından, damar tonusu, bağırsak tonusu, gözde irisin daralma derecesi ve kalp hızı gibi bazı fonksiyonların kontrolü için kullanılır. Yani bu işlevlerin her birine giden uyarıcı sinyaller, yansıyan nöron yolundaki yardımcı girdi sinyalleriyle artırılabilir ya da azaltılabilir.

Ritmik Sinyal Çıktısı

Birçok nöron devresi ritmik çıktı sinyalleri yayarlar; örneğin, medulla ve ponstaki solunum merkezinden kaynaklanan ritmik solunum sinyalleri gibi. Bu ritmik solunum



Şekil 47-17. Solunum merkezinden gelen eklenmiş sinir uyarılarının ritmik çıkışı; karotis cisimciğinin uyarılmasındaki artışın solunumu artırmak üzere diyaframa giden frenik sinir uyarı frekansını ve şiddetini artırdığı görülmektedir.



Şekil 47-18. Ardışık fleksör reflekslerin refleks yoldaki iletide yorgunluk oluşturması.

sinyalleri yaşam boyunca devam eder. Oysa köpeğin arka bacağıyla oluşan kaşınma hareketleri için ya da herhangi bir hayvanın yürüme hareketlerine neden olan bazı ritmik sinyallerde ise, ilgili devrede ritmik sinyalleri başlatmak için giriş uyaranı gerekir.

Deneysel olarak çalışılan bütün ritmik sinyallerin tamamı veya çoğunun, bir nöron havuzundan bir sonrakine ulaşan döngüsel yoldaki uyarıcı veya baskılayıcı sinyalleri besleyen yansıyan devreler veya yansıyan devreler dizisinden kaynaklandığı bulunmuştur.

Uyarıcı ya da inhibitör sinyaller, ritmik çıkış sinyalinin amplitüdünü artırabilir veya azaltabilir. Örneğin **Şekil 47-17**, frenik sinirde solunum sinyal çıkışındaki değişiklikleri göstermektedir. Karotis cisimciği, arteryel oksijen eksikliği yoluyla uyarıldığında, ritmik solunum çıktı sinyallerinin hem frekansı, hem de amplitüdü giderek artmaktadır.

NÖRON DEVRELERİNİN KARARLILIK VE KARARSIZLIĞI

Beynin hemen hemen bütün bölümlerinin doğrudan ya da dolaylı olarak birbirine bağlanmış olması ciddi bir meydan okuma yaratır. Eğer birinci bölüm ikincisini uyarır, ikinci üçüncüsünü, üçüncü dördüncüsünü uyarırsa ve bu şekilde devam ederse sonunda tekrar birinci bölüm uyarılır. Böylece beynin herhangi bir bölümüne giren sinyalin sürekli bir devre yaratarak, bütün bölümleri tekrar tekrar uyaracağı açıktır. Eğer bu devre olsaydı, kontrol edilemeyen bir yığın yansıyan sinyalle beynin bütün devreleri işgal edilecek ve bilgi sinyallerinin hiçbiri iletilemeyecekti. *Epileptik nöbet* sırasında beynin yaygın alanlarında böyle bir etki görülür. Acaba merkezi sinir sistemi bunun her zaman oluşmasını nasıl önlenmektedir? Bunun yanıtı bütün merkezi sinir sisteminde işleyen iki temel mekanizmada yatar: (1) inhibitör devreler ve (2) sinapsların yorgunluğu.

SİNİR SİSTEMİ İŞLEVLERİNİN KARARLILIĞINI SAĞLAYAN MEKANİZMA OLARAK İNHİBİTÖR DEVRELER

Beynin geniş alanlarında iki tipte inhibitör devre sinyallerin aşırı yayılmasını engeller: (1) bir sinirsel yolun sonundan aynı yolun uyarıcı başlangıç nöronlarına dönen inhibitör geribildirim devreleri- bu devreler hemen hemen bütün duysal sinir yollarında görülür; uçlar aşırı uyarıldığında duysal yoldaki hem giriş nöronlarını hem de ara nöronları inhibe ederler; ve (2) bazı nöron havuzları beynin geniş alanları üzerinde büyük bir inhibitör kontrol kurarlar- örneğin bazal gangliyonların çoğu kas kontrol sistemi boyunca inhibitör etki gösterirler.

SİNİR SİSTEMİNİN KARARLILIĞINI SAĞLAYAN BİR YOL OLARAK SİNAPTİK YORGUNLUK

Sinaps yorgunluğu, basitçe uyarılma süresi uzadıkça ve şiddetlendikçe sinaptik iletimin giderek zayıflaması anlamına gelir. **Şekil 47-18**, bir hayvanda ayak tabanında ağrılı uyaranla ardarda yaratılan üç fleksör refleksi göstermektedir. Her kayıtta kasılma gücünün giderek biraz daha azaldığına yani kuvvetin düştüğüne dikkat ediniz. Bu etkinin çoğu fleksör refleks yayındaki sinapsların *yorgunluğu* ile oluşur. Ayrıca refleksler arasındaki süre kısaldıkça bir sonraki refleks yanıtın şiddeti de düşmektedir.

Yorulma Mekanizmasıyla Sinirsel Yolun Duyarlığının Otomatik Olarak Kısa Süreli Düzenlenmesi. Şimdi yorulma olayını beyindeki diğer yollara uygulayalım. Aşırı kullanılanlar genellikle yorulurlar ve böylece duyarlıkları azalır. Öte yandan, kullanılmayanların, dinlenmiş

oldukları için, duyarlıkları artar. Böylece yorgunluk ve yorgunluğun düzelmesi, farklı sinir sistemi devrelerinin duyarlığını kısa sürede değiştirebilen önemli bir yol oluşturur. Bu fonksiyonlar, devrelerin etkin işlev yürütebilmesini sağlayan bir duyarlık aralığında tutulmasına yardım eder.

Sinaps Duyarlığının, Sinaps Reseptörlerinin Sayılarının Otomatik Olarak Artması ve Azalması ile Uzun Süreli Değişmeleri. Sinapsların uzun süreli duyarlılığı, aktivite azaldığı zaman sinaptik bölgedeki reseptör proteinlerin sayısını artırarak ve aktivite arttığında da azaltarak değiştirilebilir. Bunun mekanizması aşağıdaki gibidir: Reseptör proteinler endoplazmik retikulum-Golgi aygıtı sisteminde sürekli yapılıp, düzenli olarak reseptör nöronun sinaptik zarına yerleştirilmektedir. Sinapslar aşırı şekilde kullanıldığı zaman transmiter maddenin fazlası reseptör proteinle birleşir; bu reseptörlerin birçoğu inaktive edilir ve sinaptik zardan uzaklaştırılırlar.

Devrelerin kendine özgü işlevini tam olarak yürütebilmesi için sinaptik duyarlığın gereken düzeye ayarlanmasında, diğer kontrol mekanizmaları kadar reseptör sayılarının azalması ya da artmasının da sürekli rol oynaması gerçekten bir şanstır. Bir an için, eğer bu devrelerden yalnızca birkaçının duyarlığında anormal yükseliş olursa ne kadar ciddi sonuçlar doğabileceğini düşünelim. Bu durumda tahmin edileceği gibi sürekli kas krampları, nöbetler, psikotik bozukluklar, halüsinasyonlar, mental gerginlik ve diğer sinirsel bozukluklar gelişecektir. Fakat neyse ki, bu otomatik kontroller devrelerin duyarlığını tekrar çok aktif veya çok bastırılmış duruma geçecekleri zamana kadar kontrol edilebilecek sınırlar içinde tutarlar.

Kaynaklar

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 17:175, 2014.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev 94:81, 2014.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Delmas P, Coste B: Mechano-gated ion channels in sensory systems. Cell 155:278, 2013.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system. Nat Rev Neurosci 9:292, 2008.

Golding NL, Oertel D: Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. J Physiol 590:5563, 2012.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.

Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses. J Neurosci 28:11802, 2008.

Kornberg TB, Roy S: Communicating by touch—neurons are not alone. Trends Cell Biol 24:370, 2014.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.

Lechner SG, Lewin GR: Hairy sensation. Physiology (Bethesda) 28:142, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rodriguez I: Singular expression of olfactory receptor genes. Cell 155:274, 2013.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 34:177, 2010.

Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space. Nat Neurosci 12:103, 2009.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. Physiol Rev 88:769, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nat Rev Neurosci 9:255, 2008.

Somatik Duyular: I. Genel Organizasyonu, Dokunma ve Pozisyon Duyuları

Somatik duyular, tüm vücuttan gelen duysal bilgileri toplayan sinirsel mekanizmalardır. Bu duyular *özel duyular* olarak tanımlanan görme, işitme, koklama, tat ve dengeye özgü duyulardan farklıdır.

SOMATİK DUYULARIN SINIFLANDIRILMASI

Somatik duyular üç fizyolojik tipte sınıflandırılabilir: (1) Vücudun bazı dokularının mekanik olarak yer değiştirmesi ile uyarılan, *dokunma* ve *pozisyon* duyularının her ikisini de içeren *mekanoreseptif somatik duyular* ve (2) sıcak ve soğuğu algılayan *termoreseptif duyular ve* (3) dokulara hasar veren etkenlerle aktive edilen *ağrı duyusu.*

Bu bölüm mekanoreseptif dokunma ve pozisyon duyuları ile ilgilidir. Bölüm 49'da termoreseptif ve ağrı duyuları tartışılmaktadır. Dokunma duyuları *dokunma, basınç, vibrasyon* ve *gıdıklanma* duyularını, pozisyon duyuları ise *statik pozisyon* ve *hareketin hızını* içerir.

Somatik Duyuların Diğer Sınıflandırmaları. Somatik duyular sıklıkla aşağıdaki gibi farklı bir sınıflandırma ile de gruplandırılabilir.

Eksteroreseptif duyular vücut yüzeyinden gelen duyulardır. *Propriyoseptif duyular,* pozisyon duyuları, tendon ve kaslardan gelen duyular, ayak tabanından gelen basınç duyuları, hatta (somatik duyudan çok, sıklıkla "özel" duyu olduğu düşünülen) denge duyusunu içeren vücudun fiziksel durumuyla ilgili duyulardır.

Viseral duyular, vücudun iç organlarından gelen duyulardır; bu ifade genellikle iç organlara özgü duyuları tanımlar.

Derin duyular, fasyalar, kaslar ve kemik gibi derin dokulardan gelen duyulardır. Bunlar başlıca "derin" basınç, ağrı ve titreşimi içerir.

DOKUNMA DUYULARININ ALGILANMASI VE İLETİLMESİ

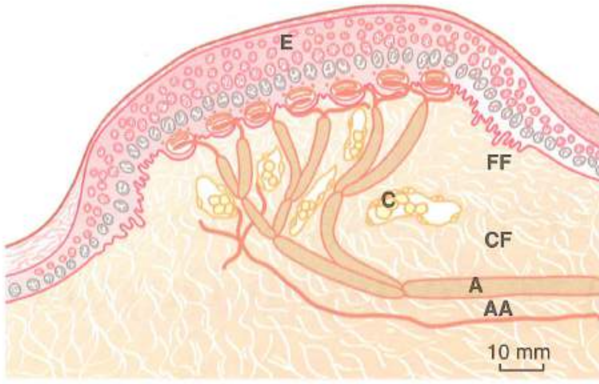
Dokunma Duyularından Dokunma, Basınç ve Vibrasyon Arasındaki İlişkiler. Dokunma, basınç ve vibrasyon sıklıkla farklı duyular olarak sınıflandırılsa da, hepsi aynı tip reseptörler tarafından algılanır. Bunlar arasında üç temel fark vardır: (1) Dokunma duyusu genellikle derideki veya hemen deri altındaki dokulardaki dokunma reseptörlerinin uyarılması ile oluşur, (2) basınç duyusu genellikle derin dokuların deformasyonu ile oluşur ve (3) vibrasyon duyuları hızlı, tekrarlayan duysal sinyaller ile oluşur; ancak dokunma ve basınç için kullanılan reseptörlerin bazıları ile aynı tür reseptörler kullanılır.

Dokunma Reseptörleri. Birbirinden tamamen farklı en az altı tip dokunma reseptörü bulunur, ancak bunlara benzeyen daha birçok reseptör vardır. Bunlardan bazıları önceki bölümde **Şekil 47-1**'de gösterilmiş olup, bunların kendilerine özgü özellikleri aşağıdaki gibidir.

Birincisi, derinin her yerinde ve birçok diğer dokuda bulunan bazı *serbest sinir sonlanmaları,* dokunma ve basıncı algılayabilir. Örneğin, serbest sinir sonlanmaları dışında hiçbir sinir sonlanması içermeyen gözün korneasına bir ışık teması bile, dokunma ve basınç duyusu oluşturabilir.

İkincisi, büyük duyarlılığa sahip bir dokunma reseptörü olan *Meissner cisimciğidir* (**Şekil 47-1**'de gösterilmiştir). Bu reseptör, kalın (Aβ tipi) miyelinli duysal sinir lifinin uzamış kapsüllü bir sinir sonlanmasıdır. Kapsülün içinde pek çok dallanmış terminal sinir filamenti bulunur. Bu cisimcikler kılsız deri kısımlarında bulunur ve özellikle parmak uçlarında, dudaklarda ve dokunma duyularının uzaysal yerleşiminin ayırt edilebilmesinin yüksek derecede geliştiği diğer deri alanlarında bol miktarda bulunur. Meissner cisimcikleri uyarıldıktan sonra bir saniyenin bir bölümü içerisinde adapte olurlar; bu da, bu cisimciklerin özellikle düşük frekanslı titreşime olduğu kadar deri yüzeyinde hareket eden nesnelere karşı da duyarlı oldukları anlamına gelir.

Üçüncüsü, **Şekil 48-1**'de gösterilen, çok sayıda Meissner cisimciği içeren parmak uçları ve diğer bölgeler, aynı zamanda genellikle çok sayıda *geniş uçlu dokunma reseptörleri* içerir; bu reseptör tiplerinden biri *Merkel diskidir.* Derinin kıllı kısımları, hemen hemen hiç Meissner cisimciği bulunmamasına rağmen, orta sayıda geniş uçlu reseptörler içerirler. Bu reseptörler, başlangıçta kuvvetli fakat kısmen adapte olan ve sonrasında çok daha yavaş



Şekil 48-1. Iggo kubbe reseptörü. Epitelin alt yüzünde sıkıca dizilmiş olan ve tek geniş miyelinli life bağlanan çok sayıdaki Merkel disklerine dikkat ediniz. AA, miyelinsiz akson; C, kapiller; CF, kollajen lif demetlerinin dizilişi; E, dokunma korpüsküllerinin kalınlaşmış epidermisi; FF, kollajen liflerin ince demetleri *(Iggo A, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200:763,1969).*

adapte olan, devam eden zayıf sinyalleri iletmeleri açısından Meissner cisimciklerinden farklıdır. Bu nedenle bunlar, bir kişinin derisi üzerindeki sürekli temasta olan nesneleri saptamasına izin veren sabit durum sinyalleri vermekten sorumlu reseptörlerdir.

Merkel diskleri sıklıkla, **Şekil 48-1**'de gösterildiği gibi, deri epitelinin alt kısmından yukarıya doğru kabaran *Iggo kubbe reseptörü* olarak adlandırılan bir reseptör organı içinde birlikte grup halinde bulunur. Bu da epitelin bu noktada dışarı doğru çıkıntı yapmasına neden olur; böylece bir kubbe oluşturarak son derece duyarlı bir reseptör meydana getirir. Ayrıca, Merkel diskleri grubunun tamamının tek bir kalın miyelinli sinir lifi (Aβ tipi) tarafından inerve edildiğini vurgulamak gerekir. Bu reseptörler ve daha önce tartışılmış olan Meissner cisimcikleri vücut yüzey alanlarına özel dokunma duyularını lokalize etmede ve hissedilen yüzeyin yapısını belirlemede son derece önemli rol oynarlar.

Dördüncüsü, herhangi bir kılın vücut üzerinde hafif hareketi, kılın tabanını saran bir sinir lifini uyarır. Bu nedenle, *kıl kökü-organı* olarak adlandırılan her bir kıl ve tabanındaki sinir lifi, aynı zamanda dokunma reseptörleridir. Bu reseptör kolayca adapte olur ve Meissner cisimcikleri gibi başlıca a) vücut yüzeyindeki nesnelerin hareketini veya b) vücuda ilk temasını algılar.

Beşincisi, **Şekil 47-1**'de gösterilen, derinin daha derin tabakalarında ve daha derindeki iç dokularda da lokalize olan, çok dallanmış, kapsülle çevrelenmiş sonlanmalar olan *Ruffini sonlanmalarıdır.* Bu sonlanmalar çok yavaş adapte olur ve bu nedenle kuvvetle sürdürülen dokunma ve basınç sinyalleri gibi doku deformasyonunun sürekli durumlarını haber vermede önemlidirler. Bunlar eklem kapsüllerinde de bulunurlar ve eklem rotasyonunun derecesini bildirmeye yardım ederler.

Altıncısı, Bölüm 47'de ayrıntıları ile tartışılmış olan *Pacini cisimcikleri,* derinin hemen altında ve vücudun derin fasya dokularında bulunur. Bunlar sadece dokuların hızlı lokal sıkıştırılması ile uyarılırlar; çünkü bunlar bir saniyenin yüzde birleri içerisinde adapte olurlar. Bu nedenle, özellikle doku titreşimi veya dokuların mekanik durumundaki diğer hızlı değişimlerini algılamada önemlidirler.

Periferik Sinir Liflerinde Dokunma Sinyallerinin İletimi. Meissner cisimcikleri, Iggo kubbe reseptörleri, kıl reseptörleri, Pacini cisimcikleri ve Ruffini sonlanmaları gibi hemen hemen tüm özelleşmiş duysal reseptörler sinyallerini, ileti hızları 30 ile 70 m/sn arasında olan Aβ tipi sinir lifleri ile iletirler. Bunun tersine, serbest sinir sonlanmaları dokunma reseptörleri sinyallerini başlıca ileti hızları 5'ten 30 m/sn'ye kadar olan ince Aδ tipi miyelinli lifler yoluyla iletirler.

Bazı dokunma serbest sinir sonlanmaları, hızı bir metrenin bir kesrinden 2 m/sn'ye kadar olan C tipi miyelinsiz lifler yoluyla ileti yaparlar; bunlar başlıca gıdıklanma duyusunu taşıyan sinyalleri omuriliğe ve alt beyin sapına gönderirler.

Böylece, deri üzerindeki tam lokalizasyonu, duysal sinyallerin şiddetindeki yavaş dereceli değişiklikleri veya hızlı değişiklikleri saptamaya yardım eden daha önemli duysal sinyal tipleri, duysal sinir liflerinin daha hızlı ileten tipleri ile taşınırlar. Bunun tersine, basınç, zayıf lokalize edilen duyu ve özellikle gıdıklanma gibi daha kaba sinyal tipleri, sinir demeti içinde hızlı liflerden daha az yer kaplayan çok ince ve yavaş sinir lifleri ile taşınır.

Titreşimin Algılanması. Bütün dokunma reseptörleri titreşimin algılanmasına katılırlar; bununla birlikte farklı reseptörler farklı titreşim frekanslarını saptarlar. Pacini cisimcikleri saniyede 30'dan 800 devir/sn'ye kadar olan titreşim sinyallerini saptayabilir; çünkü bunlar son derece hızlı biçimde dokuların hızlı ve küçük deformasyonlarına cevap verirler; ayrıca sinyallerini saniyede 1000 kadar fazla sayıda impuls iletebilen Aβ tipi sinir lifleriyle taşırlar. Buna karşılık, saniyede 2'den 80 döngüye kadar olan düşük frekanslı titreşimler ise, diğer dokunma reseptörlerini özellikle de Pacini cisimciklerinden daha az hızda adapte olan Meissner cisimciklerini uyarır.

Gıdıklanma ve Kaşınmanın Mekanoreseptif Serbest Sinir Sonlanmaları ile Algılanması. Nörofizyolojik çalışmalar, gıdıklanma ve kaşınma duyularının iletilmesini sağlayan çok hassas, hızlı adapte olan mekanoreseptif serbest sinir sonlanmalarının varlığını göstermiştir. Ayrıca bu sonlanmalar, gıdıklanma ve kaşınma duyularının genellikle meydana geldiği tek doku olan derinin yüzeyel tabakalarında hemen hemen özelleşmiş olarak bulunurlar. Bu duyular, ağrının yavaş tipini ileten liflere benzeyen çok küçük miyelinsiz C tipi liflerle iletilir.

Kaşınma duyusunun amacı olasılıkla, deri üzerindeki bir bitin hareketi veya sinek ısırması gibi hafif yüzeysel uyaranlara dikkati çekmektir ve gelen sinyaller, konağın

iritandan uzaklaşması için kaşınma refleksini veya diğer manevraları aktive eder. Kaşıntı hissi, iritan kaşınma ile uzaklaştırılırsa veya kaşınma ağrı oluşturacak kadar kuvvetli ise hafifleyebilir. Bölüm 49'da açıklandığı gibi, ağrı sinyallerinin kaşınma sinyallerini omurilikte lateral inhibisyonla baskıladığına inanılmaktadır.

SOMATİK SİNYALLERİ MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE İLETEN DUYSAL YOLLAR

Vücudun somatik bölgelerinden gelen hemen hemen tüm duysal bilgiler, spinal sinirlerin arka kökleri ile omuriliğe girer. Bununla birlikte duysal sinyaller, omuriliğe giriş noktasından beyne doğru alternatif iki duyu yolundan biriyle taşınır: 1) *dorsal kolon-medyal lemniskus* sistemi veya 2) *anterolateral* sistem. Bu iki sistem talamus seviyesinde kısmen birleşir.

Dorsal kolon-medyal lemniskus sistemi, adının belirttiği gibi, sinyalleri yukarıya beynin medullasına doğru başlıca omuriliğin *dorsal kolonunda* taşır. Daha sonra sinyaller medullada sinaps yaptıktan ve karşı tarafa geçtikten sonra, beyin sapından yukarıya talamusa doğru *medyal lemniskus* yoluyla devam eder.

Diğer taraftan anterolateral sistemde sinyaller, omuriliğe arka spinal sinir köklerinden girdikten hemen sonra spinal gri maddenin arka boynuzunda sinaps yapar; sonra omuriliğin karşı tarafına geçer ve omuriliğin ön ve lateral beyaz kolonu boyunca yukarıya çıkar. Bunlar beyin sapının daha alt bütün düzeylerinde ve talamusta sonlanırlar.

Dorsal kolon-medyal lemniskus sistemi, sinyalleri beyne 30-110 m/sn hızda ileten, geniş miyelinli sinir liflerinden oluşurken; anterolateral sistem, sinyallerini saniyede birkaç metreden 40 m/sn'ye kadar bir hızda ileten ince miyelinli liflerden oluşmuştur.

İki sistem arasındaki diğer fark da, başlangıçlarına göre dorsal kolon-medyal lemniskal sistemin sinir liflerinin daha yüksek derecede uzaysal oryantasyona sahip olması, buna karşın, anterolateral sistemin daha az uzaysal oryantasyon göstermesidir. Bu farklılıklar doğrudan doğruya iki sistem tarafından iletilebilen duysal bilgi tiplerini tanımlar. Şöyle ki, zamansal ve uzaysal doğrulukla ve hızlı iletilmesi gereken duysal bilgiler başlıca dorsal kolon-medyal lemniskal sistemle taşınırken, hızlı veya yüksek uzaysal doğrulukla iletilmesi gerekmeyen duysal bilgiler ise anterolateral sistemle taşınır.

Anterolateral sistemin dorsal sistemde olmayan özel bir yeteneği vardır. Bu da ağrı, sıcak, soğuk, kaba dokunma duyuları gibi duysal modalitelerin geniş bir spektrumunu iletebilmesidir. Bu duysal modalitelerin çoğu Bölüm 49'da ayrıntılarıyla tartışılmıştır. Dorsal sistem mekanoreseptif duyuların farklı tipleri ile sınırlanmıştır.

Bu farkı göz önüne alarak şimdi iki sistem içinde iletilen duyu tiplerini sıralayabiliriz.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Sistemi

1. Uyarının yüksek derecede lokalizasyonunu gerektiren dokunma duyuları
2. Şiddetin çok iyi derecelendirilerek iletilmesini gerektiren dokunma duyuları
3. Titreşim duyuları gibi fazik duyular
4. Deri üzerindeki hareketi haber veren duyular
5. Eklemlerden gelen pozisyon duyuları
6. Basınç şiddetinin hassas derecelerini değerlendirmekle ilgili basınç duyuları

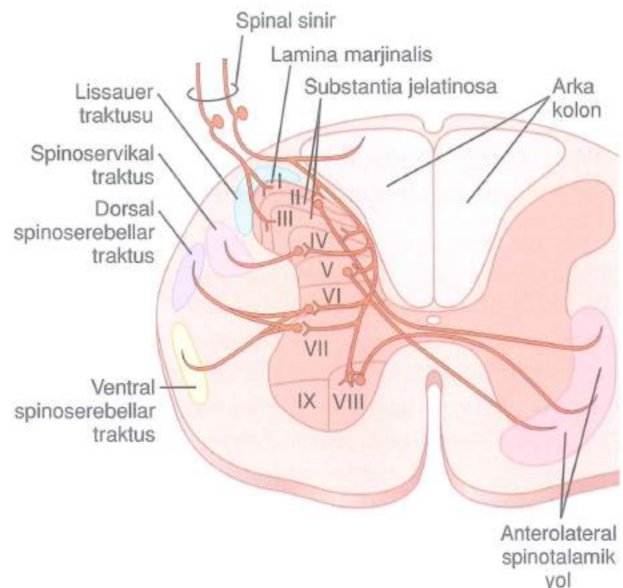
Anterolateral Sistem

1. Ağrı
2. Soğuk ve sıcak duyularının her ikisini de içeren termal duyular
3. Vücut yüzeyindeki sadece kaba lokalizasyonu mümkün kılan kaba dokunma ve basınç duyuları
4. Gıdıklanma ve kaşınma duyuları
5. Cinsel duyular

DORSAL KOLON-MEDYAL LEMNİSKUS SİSTEMİNDE İLETİ

DORSAL KOLON-MEDYAL LEMNİSKUS SİSTEMİNİN ANATOMİSİ

Şekil 48-2'de spinal kök boyunca giren liflerde gösterildiği gibi, spinal sinirlerin arka kökleri ile omuriliğe giren özelleşmiş mekanoreseptörlerden gelen geniş miyelinli lifler, bir *medyal dal* ve bir *lateral dal* vermek üzere ayrılır. Medyal dal önce medyale doğru, sonra dorsal kolonda



Şekil 48-2. Omuriliğin gri maddesinin anatomisini ve beyaz kolonlarda yukarı çıkan duysal yolları gösteren omuriliğin enine kesiti.

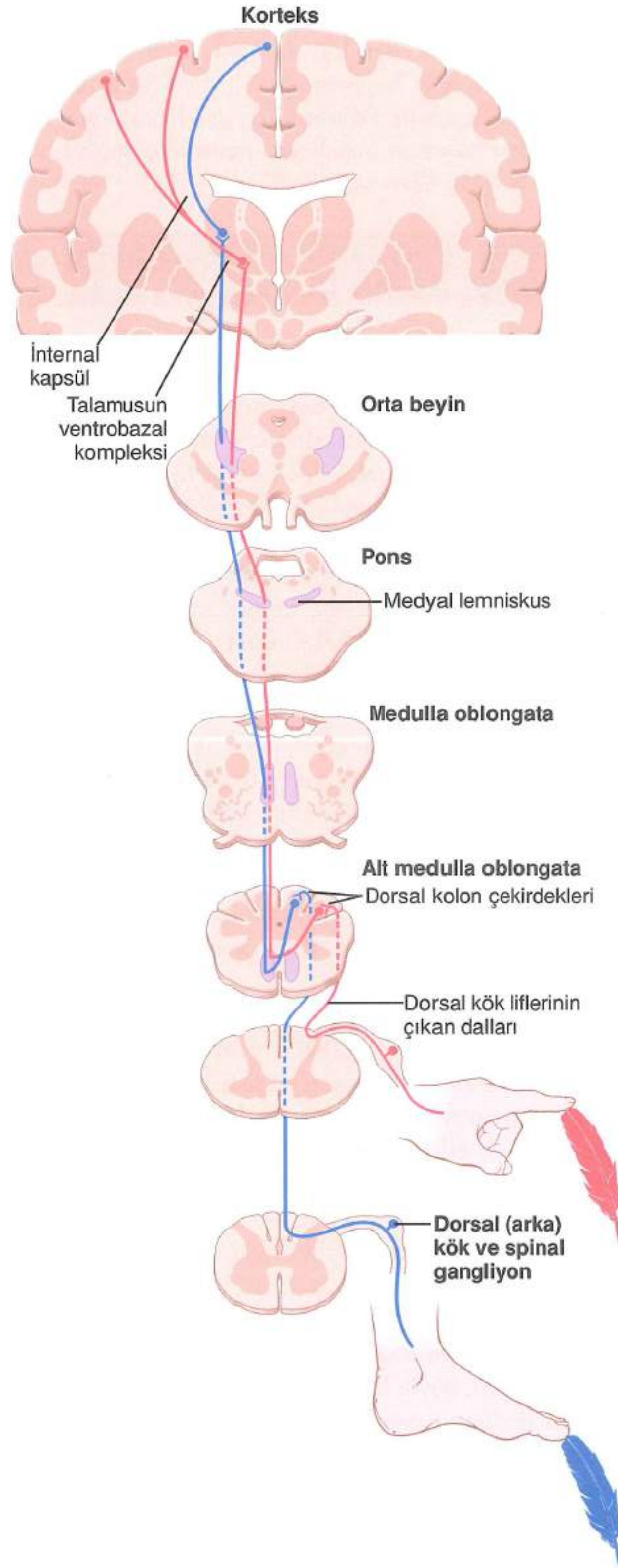
yukarıya dönerek, beyne kadar tüm seyri boyunca dorsal kolon yolu ile ilerler.

Lateral dal omuriliğin gri maddesinin arka boynuzuna girer, sonra omuriliğin gri maddesinin ön ve orta kısımlarındaki bölgesel nöronlarla sinaps yapan terminaller oluşturmak için birçok kez dallanır. Bu bölgesel nöronlar sırayla üç işleve hizmet eder:

1. Bunların büyük bir bölümü omuriliğin arka köklerine giren lifler verir ve sonra yukarıya beyne doğru ilerler.
2. Liflerin çoğu kısa olup Bölüm 55'te tartışılmış olan bölgesel spinal refleksleri oluşturmak için omuriliğin gri maddesinde bölgesel olarak sonlanırlar.
3. Diğerleri serebellumun işlevleri ile ilişkili olarak Bölüm 57'de tartıştığımız spinoserebellar yolları oluştururlar.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Yolu. **Şekil 48-3**'te dorsal kolona giren sinir liflerinin kesintiye uğramadan dorsal medullaya doğru geçip dorsal kolon çekirdeklerinde *(cuneatus ve gracilis çekirdekleri)* sinaps yaptıklarına dikkat ediniz. Buradan *ikinci-sıra nöronlar* hemen beyin sapının karşı tarafına doğru çapraz yaparlar ve *medyal lemniskus* yoluyla yukarıya talamusa doğru devam ederler. Beyin sapına doğru olan bu yolda her bir medyal lemniskus, *trigeminal sinirin duysal çekirdeklerinden* gelen ek liflerle birleşir; bu lifler dorsal kolon liflerinin vücut için hizmet ettiği duysal işlevlerin aynısını baş için yerine getirir.

Talamusta, medyal lemniskal lifler *ventrobazal kompleks* adı verilen talamusun aktarma bölgesinde duysal düzenleyici alan içinde sonlanırlar. Ventrobazal kompleksten, *üçüncü-sıra sinir lifleri,* **Şekil 48-4**'te gösterildiği gibi, *somatik duysal alan I* olarak adlandırılan *serebral korteksin postsentral girusuna* yönlenirler (**Şekil 48-6**'da gösterildiği gibi, bu lifler aynı zamanda *somatik duysal alan II* denilen lateral paryetal korteksteki daha küçük bir alana da yönlenirler).

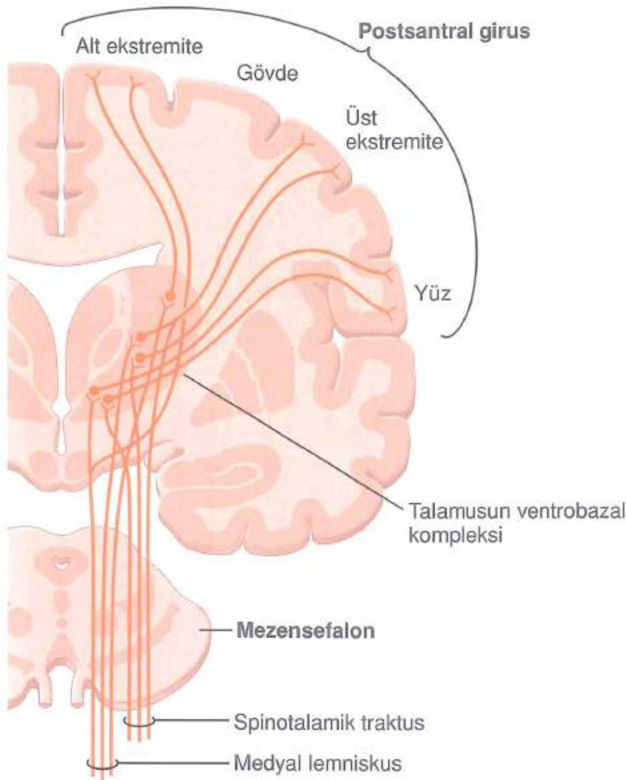


Şekil 48-3. Dokunma sinyallerinin önemli tiplerini ileten dorsal kolon-medyal lemniskal sistem.

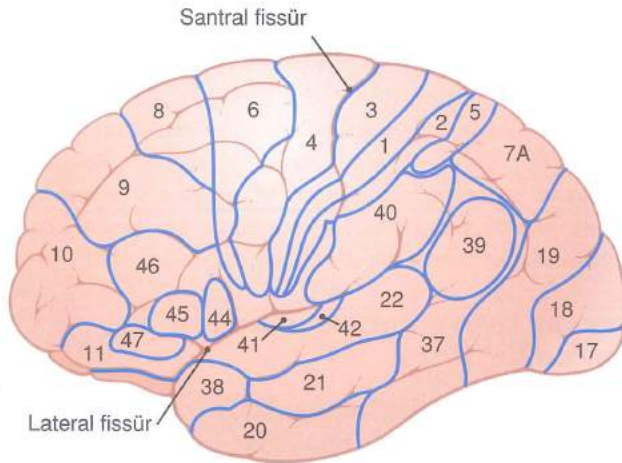
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Sistemindeki Sinir Liflerinin Uzaysal Yerleşimi

Dorsal kolon-medyal lemniskus sisteminin ayırt edici özelliklerinden biri de, vücudun özel bölümlerinden gelen sinir liflerinin tümüyle korunduğu farklı uzaysal oryantasyonudur. Örneğin, omuriliğin dorsal kolonunda vücudun alt bölgelerinden gelen lifler omuriliğin merkezinde yer alırken, daha üst bölgelerden omuriliğe giren lifler yanlara doğru tabakalar oluşturur.

Talamusta, farklı uzaysal yerleşim halen korunmaktadır. Vücudun alt uç kısımları ventrobazal kompleksin en yanlardaki kısmı ile temsil edilirken, baş ve yüz ise kompleksin medyal alanları ile temsil edilir. Medyal lemniskusların medullada çapraz yapmaları nedeniyle vücudun sol



Şekil 48-4. Dorsal kolon-medyal lemniskal sistemin talamus boyunca somatoduysal kortekse projeksiyonu *(Brodakl A'dan modifiye edilmiştir: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford Üniv. Press, 1986 Oxford Ünv. Press'in izniyle)*

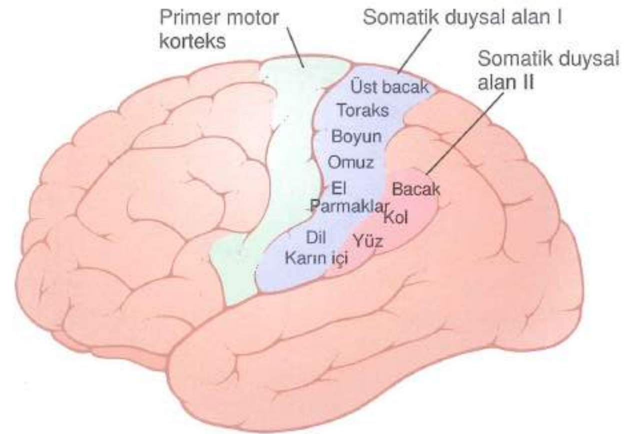


Şekil 48-5. İnsan serebral korteksinin *Brodmann alanları* denilen yapısal olarak farklı alanları. *1, 2* ve *3* alanların primer somatik duysal alan I'i *5* ve *7A* alanlarının somatik duysal asosiasyon alanını oluşturduğuna dikkat ediniz.

tarafı talamusun sağ tarafında ve vücudun sağ tarafı talamusun sol tarafında temsil edilir.

SOMATİK DUYSAL KORTEKS

Şekil 48-5, histolojik yapısal farklılıklara göre, *Brodmann alanları* olarak adlandırılan yaklaşık 50 farklı alana



Şekil 48-6. İki somatik duysal kortikal alan, somatik duysal alan I ve II.

bölünen insan serebral korteksinin bir haritasıdır. Bu harita, insan korteksinin farklı işlevsel alanlarını sayısal olarak göstermek için tüm nörofizyolog ve nörologlar tarafından kullanıldığı için önemlidir.

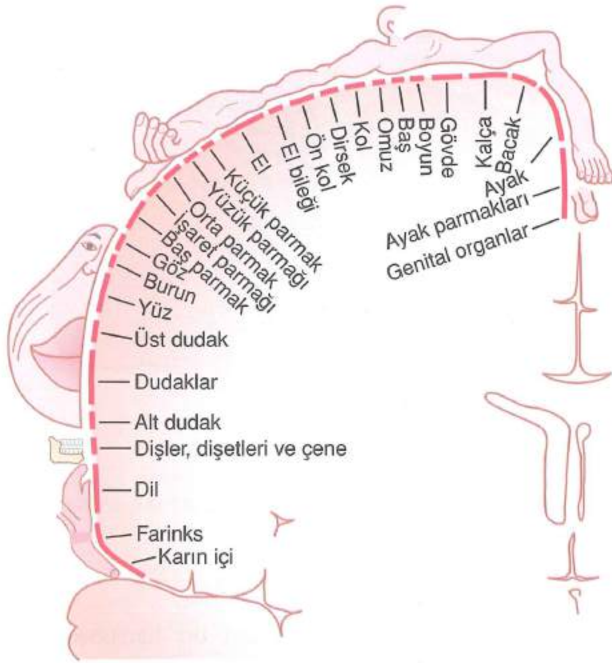
Şekil 48-5'te, beynin ortasından karşıya geçen horizontal olarak uzanan geniş *santral fissür'e (santral sulkus* da denilen) dikkat ediniz. Genellikle, duyu modalitelerinin tümünden gelen duysal sinyaller, serebral kortekste santral fissürün hemen arkasında sonlanırlar. Genel olarak, *paryetal lobun* ön yarısı hemen hemen tamamen *somatik duysal sinyallerin* alınması ve yorumlanması ile ilgili iken, paryetal lobun arka yarısı daha yüksek düzeyde yorumlamayı sağlar.

Görsel sinyaller oksipital lobda, işitsel sinyaller temporal lobda sonlanır.

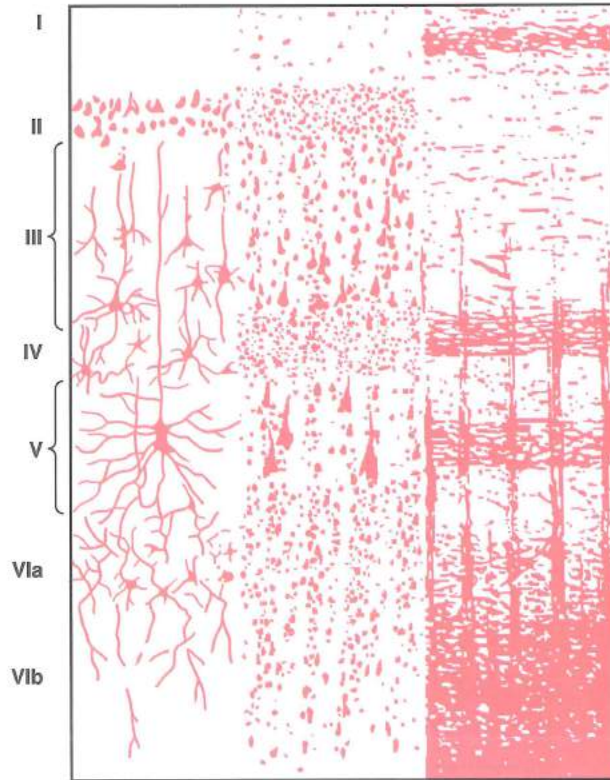
Diğer taraftan, santral fissürün önünde bulunan ve frontal lobun arka yarısını oluşturan serebral korteks kısmı *motor korteks* olarak adlandırılır ve hemen hemen tamamen kas kasılmaları ve vücut hareketlerinin kontrolü ile ilgilidir. Bu motor kontrolün büyük bir kısmı, vücudun farklı bölümlerinin her anki pozisyon ve hareketlerini motor kortekse bildiren, korteksin duysal kısımlarının aldığı somatik duysal sinyallere cevap olarak ortaya çıkar.

Somatik Duysal Alanlar I ve II. **Şekil 48-6**, anteriyor paryetal lobda *somatik duysal alan I* ve *somatik duysal alan II* olarak adlandırılan iki ayrı duysal alanı göstermektedir. Bu iki alana bölünmesinin nedeni, bu iki alanın her birinde, vücudun farklı bölümlerinin farklı ve ayrı uzaysal oryantasyonunun bulunmasıdır. Bununla birlikte, somatik duysal alan I, somatik duysal alan II'ye göre çok daha geniş ve önemli olup, yaygın olarak kullanılan "somatik duysal korteks" terimi hemen her zaman alan I'i ifade eder.

Somatik duysal alan I, **Şekil 48-6**'da vücudun bütün bölümlerinin gerçek isimleriyle gösterildiği gibi, vücudun farklı bölümlerinin yüksek derecedeki lokalizasyonuna



Şekil 48-7. Korteksteki somatik duysal alan I'de vücudun farklı alanlarının temsili. *(Penfield W, Rasmussen T'den: Cerebral Cortex of Man: Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)*



Şekil 48-8. Beyin korteksinin yapısı. I, molekül tabası; II, dış granül tabakası; III, küçük piramidal hücre tabakası; IV, iç granül tabakası; V, büyük piramidal hücre tabakası ve VI, fusiform veya polimorfik hücre tabakası. *(Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959)*

sahiptir. Bunun aksine, somatik duysal alan II'de lokalizasyon zayıf ve kabadır; yüz önde, kollar merkezde ve bacaklar arkada temsil edilir.

Somatik duysal alan II'nin işlevi çok az bilinmektedir. Bu alana sinyallerin, vücudun iki tarafından yukarıya doğru iletildiği ve beyin sapından girdiği bilinmektedir. Buna ilaveten, somatik duysal alan I'den sekonder sinyaller, hatta görsel ve işitsel alanlar gibi beynin diğer duysal alanlarından sinyaller de gelir. Somatik duysal alan II'nin işlev yapabilmesi için somatik duysal alan I'den gelen projeksiyonlara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, somatik duysal alan II'nin bölümlerinin çıkarılmasının somatik duysal alan I'deki nöronların cevapları üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Bundan dolayı, somatik duyular hakkında bildiklerimizin çoğunun somatik duysal alan I'in işlevleri ile açıklandığı görülmektedir.

Somatik Duysal Alan I'de Vücudun Farklı Bölümlerinden Gelen Sinyallerin Uzaysal Yerleşimi. Somatik duysal alan I, insan beyin korteksinde santral fissürün hemen arkasında uzanan postsantral girusta yer alır (Brodmann'ın 3, 1 ve 2. alanları).

Şekil 48-7'de, vücudun farklı bölümlerinin bölgelerinde temsil edildiğini gösteren somatik duysal alan I'in farklı bölgelerinde temsil edildiğini gösteren beynin postsantral girus seviyesindeki enine kesiti görülmektedir. Bununla birlikte korteksin her bir lateral bölümünün vücudun karşı tarafına ait olan duysal bilgileri aldığına dikkat edilmelidir. Vücuttaki bazı alanlar somatik kortekste geniş alanlar ile temsil edilirken- dudaklar hepsinden büyüktür; bunu yüz ve başparmak izler- gövde ve vücudun alt kısımları görece küçük alanlar tarafından temsil edilir. Bu temsil edilen alanların boyutları, vücudun perifer alanlarının her birindeki özelleşmiş duysal reseptörlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Örneğin, dudaklarda ve başparmakta çok fazla sayıda özelleşmiş sinir sonlanmaları bulunurken, gövde derisinde sadece birkaç tane bulunur.

Ayrıca başın somatik duysal alan I'in en lateral kısmında temsil edildiğine ve vücudun alt kısımlarının medyal olarak temsil edildiğine dikkat edilmelidir.

Somatik Duysal Korteks Tabakaları ve İşlevleri

Şekil 48-8'de gösterildiği gibi serebral korteks, beyin yüzeyine yakın olan I. tabaka ile başlayan ve daha derine ilerleyen VI. tabakaya uzanan *altı* nöron tabakası içerir. Beklenildiği gibi her tabakadaki nöronlar diğer tabakalardakilerden farklı işlevler yaparlar. Bu işlevlerin bazıları şöyledir:

1. Gelen duysal sinyaller önce IV. tabaka nöronlarını uyarır; sonra sinyal korteksin yüzeyine doğru ve daha derin tabakalara doğru yayılır.
2. I. ve II. tabakalar, korteksin özgül bölgelerini uyaran alt beyin merkezlerinden gelen dağınık, özgül olmayan giriş sinyallerini alırlar. Bu sistem Bölüm 58'de açıklanmıştır. Bu girdiler çoğunlukla, sırayla uyarılan bölgelerin uyarılabilirlik düzeylerini kontrol eder.

3. II. ve III. tabakalardaki nöronlar aksonlarını, beynin karşı tarafında ilgili oldukları serebral korteks kısımlarına *korpus kallozum* aracılığı ile gönderirler.
4. V ve VI. tabakalardaki nöronlar, aksonlarını sinir sisteminin daha derin bölümlerine gönderirler. V. tabakadakiler genellikle daha geniş olup, sinyal iletimini kontrol ettikleri yerler olan bazal gangliyonlar, beyin sapı ve omurilik gibi daha uzak alanlara uzanırlar. VI. tabakadan özellikle çok sayıda akson talamusa uzanır. Bunlar, serebral korteksten gelen sinyallerle etkileşen ve talamusa giren duysal sinyallerin uyarıcı düzeylerini kontrol etmeye yardım eden aksonlardır.

Duysal Korteks Dikey Nöron Kolonları Olarak Organize Olmuştur; Her Bir Kolon Vücutta Farklı Bir Duysal Noktadaki Özgül Bir Duysal Modaliteyi Algılar

İşlevsel olarak, somatik duysal korteksin nöronları, korteksin altı tabakası boyunca uzanan dikey kolonlar halinde düzenlenmiştir. Her kolon, 0,3 ile 0,5 mm kadar çapa sahip olup, olasılıkla 10.000 nöron hücre gövdesi içermektedir. Bu kolonların her biri tek bir özgül modaliteye hizmet eder; bazı kolonlar eklemlerin etrafındaki gerim reseptörlerine, bazıları dokunmayı algılayan tüylerin uyarılmasına cevap verirken, diğerleri deri üzerinde yerleşmiş basınç noktalarını ayırt etmeye ve benzerlerine hizmet eder. Duysal sinyal girdilerinin ilk giriş yeri olan IV. tabakadaki nöron kolonları birbirinden hemen tamamen ayrı olarak işlev görürler. Diğer kolon seviyelerinde, duysal sinyallerin anlamının analizini başlatan etkileşimler meydana gelir.

Postsantral girusun en öndeki 5-10 mm'lik kısmında santral fissürün derinine yerleşmiş olan Brodmann 3A alanında, vertikal kolonların büyük bir kısmı, özellikle kas, tendon ve eklemlerin gerim reseptörlerine cevap verir. Bu duysal kolonlardan gelen sinyallerin birçoğu santral fissürün hemen önünde yerleşmiş olan motor kortekse anteriyor biçimde doğrudan yayılır. Bu sinyaller, ardışık kas kontraksiyonlarını aktive eden motor sinyalleri kontrol etmede büyük rol oynarlar.

Somatik duysal alan I'de arkaya doğru gidildikçe daha fazla dikey kolon yavaş adapte olan deri reseptörlerine yanıt verir; daha da arka bölümlerde daha fazla sayıda kolon derin basınca duyarlıdır.

Somatik duysal alan I'in en arka kısmında dikey kolonların yaklaşık yüzde 6'sı sadece deri üzerinde bir uyaran belirli bir yönde hareket ettiğinde cevap verir. Bu duysal sinyallerin yine de yüksek düzeydeki bir yorumudur; sinyallerin somatik duysal alan I'den daha arkaya paryetal korteks içine, sonradan tartışacağımız, *somatik duysal asosiyasyon alanı* olarak adlandırılan bir alana yayılması ile süreç daha da karmaşık hale gelir.

Somatik Duysal Alan I'in İşlevleri

Somatik duysal alan I'in iki taraflı olarak genişçe çıkarılması aşağıdaki duysal değerlendirme şekillerinin kaybına neden olur:

1. Kişi vücudun farklı bölümlerindeki farklı duyuları tam olarak lokalize edemez. Bununla birlikte kişi, bu duyuları ele, gövdenin önemli bir seviyesine veya bir bacağa ait olması gibi kabaca lokalize edebilir. Bu nedenle, beyin sapı, talamus veya serebral korteks bölümlerinin somatik duyularla ilgili sayılmamalarına rağmen, bazı lokalizasyon derecelerini yapabildiklerini gösterir.
2. Kişi vücuduna uygulanan hassas basınç derecelerini değerlendiremez.
3. Kişi nesnelerin ağırlıklarına karar veremez.
4. Kişi nesnelerin şekilleri ve biçimleri hakkında karar veremez. Buna *astereognozi* denir.
5. Kişi materyallerin dokusu hakkında karar veremez. Çünkü bu tipteki değerlendirme, değerlendirilecek yüzey üzerindeki parmak hareketlerinin oluşturduğu fazlasıyla hassas duyulara bağlıdır.

Listede ağrı ve sıcaklık duyusunun kaybı ile ilgili hiçbir şey söylenmediğine dikkat ediniz. Sadece somatik duysal alan I'in özgül yokluğunda, bu duysal modalitelerin hem kalitesinin hem de yoğunluğunun değerlendirilmesi yine de korunur. Fakat duyular zayıf olarak lokalize edilir, bu da kaynağı lokalize etmek için ağrı ve sıcaklık *lokalizasyonunun* büyük ölçüde, somatik duysal alan I'deki vücudun topografik haritasına bağlı olduğunu gösterir.

SOMATİK DUYSAL ASOSİYASYON ALANLARI

Somatik duysal alan I'in arkasında, paryetal kortekste yer alan serebral korteksin 5. ve 7. Brodmann alanları (bkz. **Şekil 48-5**), somatik duysal alanlardaki duysal bilgilerin daha derin anlamlarını deşifre etmede önemli rol oynarlar. Bu nedenle, bu alanlar *somatik duysal asosiyasyon alanları* olarak adlandırılır.

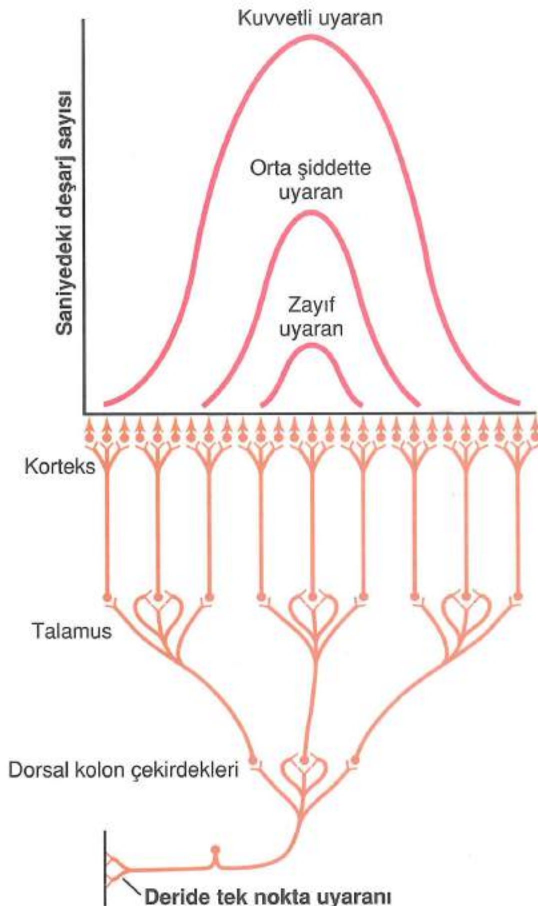
Somatik duysal asosiyasyon alanının elektriksel olarak uyarılması, uyanık bir kişide sıklıkla karmaşık bir vücut duyusuna, hatta bazen bir bıçak veya top gibi bir nesnenin "hissedilmesine" neden olabilir. Bu nedenle somatik duysal asosiyasyon alanının, primer somatik duysal alana birçok noktadan gelen bilgileri, anlamını deşifre etmek için birleştirdiği açıktır. Aynı zamanda bu, somatik duysal asosiyasyon alanına giren nöron yollarının anatomik olarak düzenlenmesine de uymaktadır; çünkü bu alan: (1) somatik duysal alan I'den, (2) talamusun ventrobazal çekirdeklerinden, (3) talamusun diğer alanlarından, (4) görme korteksinden ve (5) işitme korteksinden sinyaller alır.

Somatik Duysal Asosiyasyon Alanının Çıkarılmasının Etkisi-Amorfosentez. Beynin bir tarafındaki somatik duysal asosiyasyon alanı çıkarıldığı zaman, kişi vücudun karşı tarafında hissedilen karmaşık şekilleri ve

karmaşık nesneleri tanıma yeteneğini kaybeder. Buna ek olarak, kişi karşı taraftaki vücut bölümlerinin veya kendi vücudunun algısının çoğunu kaybeder. Gerçekte, kişi vücudunun karşı tarafından esasen habersizdir-yani, onun orada olduğunu unutur. Bu nedenle, kişi sıklıkla diğer tarafını motor işlevlerde kullanmak için bile unutur. Aynı şekilde, nesneleri hissederken, kişi nesnenin sadece bir tarafını tanıma eğilimi gösterir ve diğer tarafının var olduğunu bile unutur. Bu karmaşık duyu eksikliği *amorfosentez* olarak adlandırılır.

DORSAL KOLON-MEDYAL LEMNİSKUS SİSTEMİNDE SİNYAL İLETİSİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE ANALİZİ

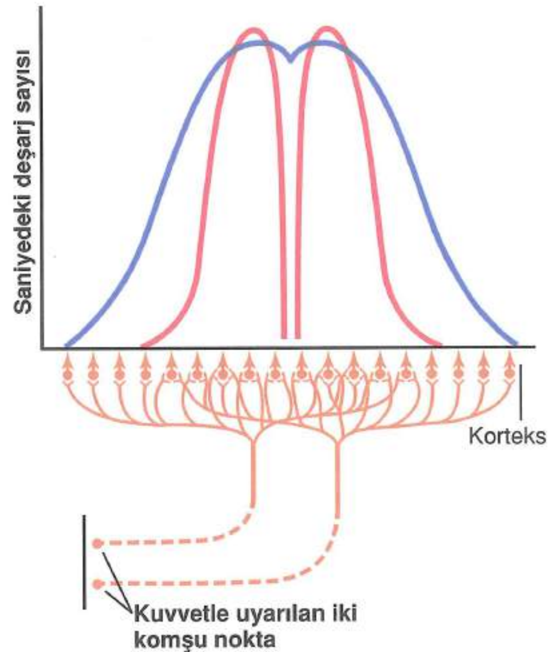
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Sisteminde Temel Nöron Devresi. **Şekil 48-9**'un alt kısmı, her sinaptik aşamada diverjansın meydana geldiğini gösteren omurilik dorsal kolon yolunun nöron devresinin temel organizasyonunu göstermektedir. Şeklin üst kısmındaki eğri, en büyük ölçüde deşarj yapan kortikal nöronların, her bir reseptör için kortikal "alanın" merkezinde yer alan nöronlar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, zayıf bir uyaran sadece en merkezdeki nöronların ateşlemesine neden olur. Daha güçlü bir uyaran daha fazla nöronun ateşlemesine neden olur; fakat merkezdekiler, merkezden uzak olanlara göre oldukça yüksek hızda deşarj yaparlar.



Şekil 48-9. Bir iğne ucu uyaran sinyalinin serebral kortekse iletilmesi.

İki Nokta Ayrımı. Dokunma ayrımını ölçmek için sıklıkla kullanılan bir yöntem, kişinin "iki-nokta ayırt etme yeteneğini" belirlemektir. Bu testte, iki iğne aynı anda deri üzerine hafifçe bastırılır ve kişinin uyaranı iki noktada mı yoksa tek bir noktada mı hissettiği belirlenir. Bir kişi parmak uçlarında, iğneler birbirine 1-2 mm kadar yakın olsa bile normalde iki ayrı nokta olarak ayırt edebilir. Bununla birlikte, kişinin sırtında iki ayrı noktayı ayırt edebilmesi için, iğnelerin genellikle 30-70 mm kadar aralıklı olması gerekir. Bu farklılığın nedeni, iki alandaki özelleşmiş dokunma reseptörlerinin farklı sayıda olmasıdır.

Şekil 48-10, dorsal kolon yolunun (diğer duysal yollarda olduğu gibi) iki-nokta ayrımı bilgisini hangi mekanizma ile ilettiğini göstermektedir. Bu şekil, deri üzerinde kuvvetli olarak uyarılan iki komşu noktayı ve ilaveten, iki uyarılmış noktadan gelen sinyallerle uyarılan somatik duysal korteks alanlarını (büyük ölçüde genişlemiş) göstermektedir. Mavi eğri, iki deri noktasının eşzamanlı olarak uyarıldıklarında korteksteki uyarılmanın uzaysal kalıbını göstermektedir. Uyarılma bölgesinde sonuçta iki ayrı tepe olduğuna dikkat ediniz. Bir çukurla ayrılan bu iki tepe, duysal korteksin tek bir noktadan çok, iki uyarı noktasının varlığını algılamasına izin verir. Duyu sisteminin iki nokta stimulasyonunun varlığını ayırt etme yeteneği, bir sonraki bölümde açıklandığı gibi, *lateral inhibisyon* denilen diğer bir mekanizmadan güçlü biçimde etkilenir.



Şekil 48-10. İğne-ucu şeklindeki iki komşu uyarandan sinyallerin kortekse iletilmesi. Mavi eğri "çevresel" inhibisyon olmadan korteksin uyarılma kalıbını, iki kırmızı eğri "çevresel" inhibisyon oluştuğundaki kalıbı temsil etmektedir.

Algılanan Uzaysal Kalıbın Zıtlık Derecesini Artırmada Lateral İnhibisyonun (Çevresel İnhibisyon da denir) Etkisi. Bölüm 47'de belirtildiği gibi, her duysal yol uyarıldığı zaman, eşzamanlı olarak lateral *inhibitör* sinyallere neden olur; bu sinyaller eksitatör sinyallerin yan taraflarına dağılır ve komşu nöronları inhibe eder. Örneğin, dorsal kolon çekirdeğinde uyarılmış bir nöronu düşünelim. Merkezi uyarıcı sinyalden başka, kısa lateral yollar çevresel nöronlara inhibitör sinyaller iletir. Bu sinyaller inhibitör transmiter salgılayan ilave internöronlar boyunca geçer.

Lateral inhibisyonun önemi, uyarıcı sinyallerin lateral dağılımını engellemesi ve böylece serebral kortekste algılanan duysal kalıbın zıtlık derecesini artırmasıdır.

Dorsal kolon sisteminde, lateral inhibitör sinyaller her sinaptik düzeyde oluşur-örneğin, (1) medullanın dorsal kolon çekirdeklerinde, (2) talamusun ventrobazal çekirdeklerinde ve (3) korteksin kendisinde. Bu düzeylerin her birinde, lateral inhibisyon, uyarıcı sinyallerin yanlara doğru dağılımını engellemeye yardım eder. Sonuç olarak, uyarı tepeleri iyice belirginleşir ve çevreden yayılan uyarıların çoğu engellenir. Bu etki, **Şekil 48-10**'da lateral inhibisyon en fazla olduğunda tepelerin tamamen ayrıldığını gösteren iki kırmızı eğri ile gösterilmiştir.

Hızlı Değişen ve Tekrarlayan Duyuların İletilmesi. Dorsal kolon, hızlı değişen periferal koşullarla ilgili duyuların haber verilmesinde de özel bir öneme sahiptir. Kaydedilen aksiyon potansiyellerine dayanarak, bu sistem saniyenin 1/400'ü kadar kısa sürede değişen uyarıları tanıyabilir.

Titreşim Duyusu. Titreşim sinyalleri hızlı tekrarlanır ve saniyede 700 döngüye kadar olan titreşim şeklinde algılanabilir. Yüksek frekanslı titreşim sinyalleri derideki ve derin dokulardaki Pacini cisimciklerinden kaynaklanır; fakat düşük frekanslı sinyaller (saniyede 200'den az olanlar) Meissner cisimciklerinden de kaynaklanabilir. Bu sinyaller sadece dorsal kolon yolu içinde iletilirler. Bu nedenle, vücudun farklı perifer kısımlarına titreşim uygulanması (örneğin bir "diyapazon" ile) dorsal kolonun işlevsel bütünlüğünü muayene etmede nörologlar tarafından kullanılan önemli bir araçtır.

Duysal Uyaran Şiddetinin Yorumu

Çoğu duysal uyarının temel amacı, vücudun ve çevresinin durumunu kişiye bildirmektir. Bu nedenle, duysal *uyaran şiddetinin* sinir sisteminin yüksek seviyelerine iletilmesi ile ilgili olan bazı ilkeleri kısaca tartışmamız önemlidir.

Çok değişken şiddetlerdeki duysal deneyimlerin, duysal sistem içinde iletilmesi nasıl mümkün olmaktadır? Örneğin işitme sistemi, olabilecek en zayıf fısıltıyı ve aynı zamanda patlayıcı bir sesin anlamını da, bu iki deneyimin ses şiddetleri 10 milyar kattan fazlasına kadar değişebilse bile kavrayabilir; gözler ışık şiddetleri yarım milyon kata kadar değişen şekilleri görebilir ve deri 10.000 ile 100.000 katlık basınç değişikliklerini algılayabilir.

Bu etkilerin kısmen bir açıklaması olarak, önceki bölümde **Şekil 47-4**, duysal uyaranın şiddetine karşı Pacini cisimcikleri tarafından oluşturulan reseptör potansiyellerinin ilişkisini göstermektedir. Düşük uyaran şiddetinde, şiddetteki hafif değişiklikler potansiyeli belirgin olarak artırırken, yüksek seviyelerdeki uyaran şiddetinde, reseptör potansiyelindeki ilave artışlar daha zayıf olmaktadır. Dolayısıyla, Pacini cisimcikleri düşük şiddet düzeylerinde uyarandaki en küçük *değişiklikleri* son derece doğru ölçebilirken, yüksek şiddet düzeylerinde, reseptör potansiyelinde aynı miktarda *değişikliğin* oluşması için uyarandaki değişikliğin çok daha fazla olması gerekir.

Kulağın kohleası tarafından sesin algılanmasını sağlayan ileti mekanizması, uyaran şiddetinin derecelerinin ayrılması için yine başka bir yöntemi işaret eder. Ses, baziler zar üzerinde belirli bir noktayı uyardığı zaman, zayıf ses sadece, en yüksek ses titreşim noktasındaki tüy hücrelerini uyarır. Fakat ses şiddeti arttıkça, en yüksek titreşim noktasından daha uzakta olan her yönde daha fazla sayıda tüy hücreleri de uyarılır. Böylece giderek artan sayılarda sinir lifleriyle iletilen sinyaller, uyaran şiddetinin merkezi sinir sistemine iletildiği diğer bir mekanizmayı oluşturur. Bu mekanizma, ek olarak uyaran şiddetinin her sinir lifinin impuls hızı üzerindeki doğrudan etkisi ve diğer birçok mekanizmalar, milyonlarca kez değişen uyaran şiddet düzeylerinde bazı duysal sistemlerin oldukça akılcı şekilde işlem yapmasını mümkün kılar.

Duysal Algılamada Çok Geniş Şiddet Aralığının Önemi. Deneyimleyebildiğimiz duysal algılamaların şiddet aralığı bu kadar geniş olmasaydı, çeşitli duyu sistemlerinin sıklıkla yanlış bir aralıkta çalışması söz konusu olabilirdi. Bu, birçok insanın fotoğraf çekerken bir ışıkölçer kullanmadan, fotoğraf makinesine düşen ışığı ayarlama çabası ile örneklendirilebilir. Işık şiddetini sezgileri ile ayarlamaya çalışan biri, hemen her zaman aydınlık günlerde filme fazla ışık düşürür; alaca karanlıkta ise az ışık düşürür. Buna karşılık, insan gözü parlak gün ışığında ve alaca karanlıkta görsel nesneleri bütün detayları ile ayırt edebilme yeteneğine sahiptir. Kamera ise, çok özel bir ayarlama olmadıkça bunu yapamaz; zira filme düşürülmesi gereken ışık şiddeti dar bir kritik aralığa sahiptir.

Uyaran Şiddetinin Değerlendirilmesi

Weber-Fechner İlkesi-Uyaran Kuvvetinin "Oranının" Algılanması. 1800'lerin ortalarında, önce Weber sonra da Fechner şu ilkeyi önermişlerdir: *uyaran kuvvetinin dereceleri, yaklaşık olarak, uyaran kuvvetinin logaritmasıyla orantılı olarak ayırt edilir.* Yani, elinde 30 gram ağırlık taşımakta olan bir kişi ağırlıktaki 1 gramlık ilave bir artışı zorlukla algılayabilir. Üçyüz gram taşıyorsa ağırlıktaki 10 gramlık artışı zorlukla algılayabilir. Dolayısıyla bu örnekte, algılama için

gereken uyaran kuvvetindeki değişikliğin "oranı" esasen sabit kalmaktadır; bu örnekte yaklaşık 1'e 30'dur, ki bu da logaritmik ilkenin ifade ettiği bir durumdur. Bu matematiksel olarak şöyle ifade edilir:

Yorumlanan sinyal kuvveti = Log (uyaran) + Sabit

Daha yakın zamanda, Weber-Fechner kuralının sadece yüksek şiddetlerdeki görsel, işitsel ve cilde ait duysal deneyimler için sayısal doğruluk gösterdiği, ancak diğer birçok duysal deneyim tiplerine pek uygulanamadığı açık hale gelmiştir. Weber-Fechner kanunu yine de hatırlanması gereken bir kuraldır; çünkü arka plandaki duysal şiddet ne kadar büyük ise, değişikliği algılamak için daha fazla ilave değişikliğin olması gerektiğini vurgular.

Güç Kuralı. Fizyopsikologlar tarafından iyi bir matematiksel ilişki bulmak için yapılan diğer bir girişim, *güç kuralı* olarak bilinen aşağıdaki formüldür.

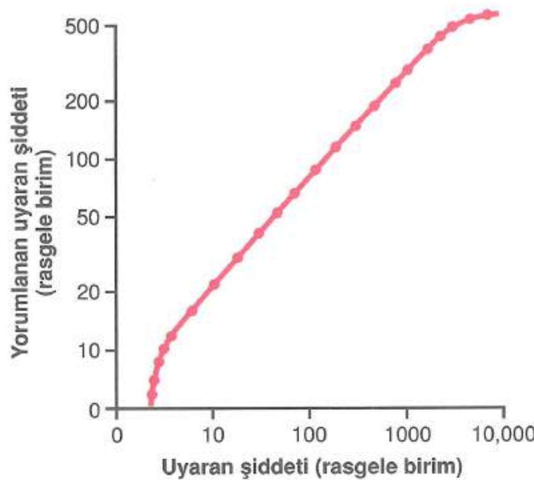
Yorumlanan sinyal kuvveti = K x (Uyaran-k)^{y}

Bu formülde y üssü, K ve k sabitleri her duyu tipi için farklıdır.

Şekil 48-11'de gösterildiği gibi, güç kuralı ilişkisi çift logaritmik koordinatlar kullanılarak ve y, K ve k sabitleri için uygun sayısal değerler bulunarak bir çizim üzerine işaretlenir ise, herhangi bir duysal algılama tipi için yorumlanan uyaran kuvveti ve gerçek uyaran kuvveti arasında geniş bir aralık boyunca doğrusal bir ilişki elde edilir.

POZİSYON DUYULARI

Pozisyon duyuları, sıklıkla *propriyoseptif duyular* olarak da isimlendirilirler. Bunlar iki alt gruba ayrılabilir: (1) *statik pozisyon duyusu*, vücudun farklı bölümlerinin bir diğerine göre oryantasyonunun bilinçli algılanması anlamına gelir,



Şekil 48-11. Gerçek uyaran şiddeti ile psişik olarak algılanan şiddet arasındaki "güç kuralı"nın çizim ile gösterilmesi. Güç kuralının çok düşük veya çok yüksek uyaran şiddetlerinde geçerli olmadığına dikkat ediniz.

ve (2) *hareket hızı duyusu*, (*kinestezi* veya *dinamik propriyosepsiyon* olarak da adlandırılır).

Pozisyon Duyusu Reseptörleri. Hem statik hem de dinamik duruşun bilinmesi, tüm düzlemlerdeki, tüm eklemlerin açılanma derecelerinden ve bunların değişiklik oranlarından haberdar olunmasına bağlıdır. Bundan dolayı çok sayıda değişik tip reseptör, eklem açılanmasını belirlemede yardımcı olur ve birlikte duruş duyusu için kullanılır. Derideki dokunma reseptörleri ve eklem etrafındaki derin reseptörlerinin her ikisi de kullanılır. Deri reseptörlerinin çok bol olduğu parmaklarda, pozisyon algısının yarısının deri reseptörleri yoluyla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Diğer taraftan, vücudun daha geniş eklemlerinin çoğu için derin reseptörler daha önemlidir.

Hareket açıklığının orta bölümünde eklem açılanmasını belirlemek için en önemli reseptörler *kas iğcikleridir*. Bunlar, Bölüm 55'te göreceğimiz gibi, kas hareketinin kontrolüne yardım etmede son derece önemlidir. Bir eklemin açısının değişmesi esnasında, bazı kaslar gerilirken, diğerleri gevşer ve kas iğciklerinden gelen gerilmeye ilişkin net bilgi, eklem açılarının karşılıklı ilişkilerini deşifre etmek için omuriliğin entegrasyon sistemine ve dorsal kolon sisteminin daha yüksek bölgelerine geçer.

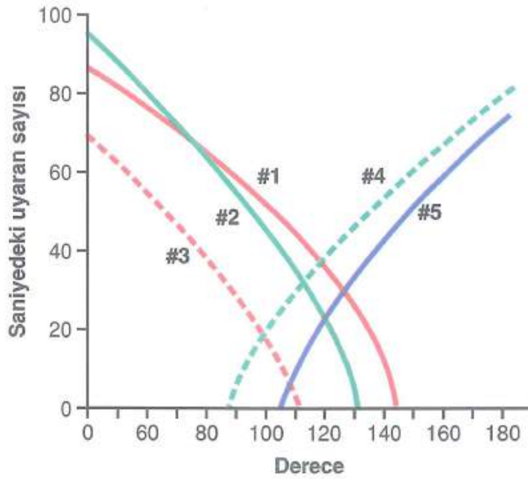
Eklem açılanmasının aşırı noktalarında, eklemlerin çevresindeki bağların ve derin dokuların gerilmesi, pozisyonu belirlemede önemli ek bir faktördür. Bunun için kullanılan duysal sonlanma tipleri, Pacini cisimcikleri, Ruffini sonlanmaları ve kas tendonlarında bulunan Golgi tendon reseptörlerine benzer reseptörlerdir.

Pacini cisimcikleri ve kas iğcikleri özellikle hızlı değişiklikleri belirlemek için uyum sağlamıştır. Öyle görülüyor ki bu reseptörler, hareketin hızını algılamada en fazla sorumlu olan reseptörlerdir.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Yolunda Pozisyon Duyusu Bilgisinin İşlenmesi. **Şekil 48-12**'nin incelenmesiyle, eklem rotasyonuna cevap veren *talamus nöronlarının* 2 çeşit olduğu görülür: (1) eklem tam rotasyonda iken en çok uyarılanlar ve (2) eklem en az rotasyonda iken en çok uyarılanlar. Böylece, tek tek eklem reseptörlerinden gelen sinyaller, kişiye her eklemin ne kadar rotasyon yaptığı ile ilgili bilgi vermede kullanılır.

DAHA AZ ÖNEMLİ DUYSAL SİNYALLERİN ANTEROLATERAL YOLDA İLETİLMESİ

Anterolateral yol, duysal sinyalleri omuriliğe ve beyne iletmek için dorsal kolon yolunun tersine, sinyal kaynağının yüksek derecede lokalizasyonu gerektirmeyen ve şiddetin hassas derecelerinin ayırt edilmesinin gerekmediği duysal sinyalleri iletir. Bu tip sinyaller; ağrı, sıcak, soğuk, kaba dokunma, gıdıklanma, kaşınma ve cinsel



Şekil 48-12. Diz eklemi kendi hareket aralığında hareket ettirildiğinde talamusun ventrobazal kompleksindeki beş farklı talamus nöronunun tipik yanıtları. *(Eğriler Mountcastle VB, Paggi GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum J. Neurophysiol., 26:807, 1963'deki verilerden çizilmiştir).*

duyuları içermektedir. Bölüm 49'da ağrı ve sıcaklık duyuları özel olarak tartışılacaktır.

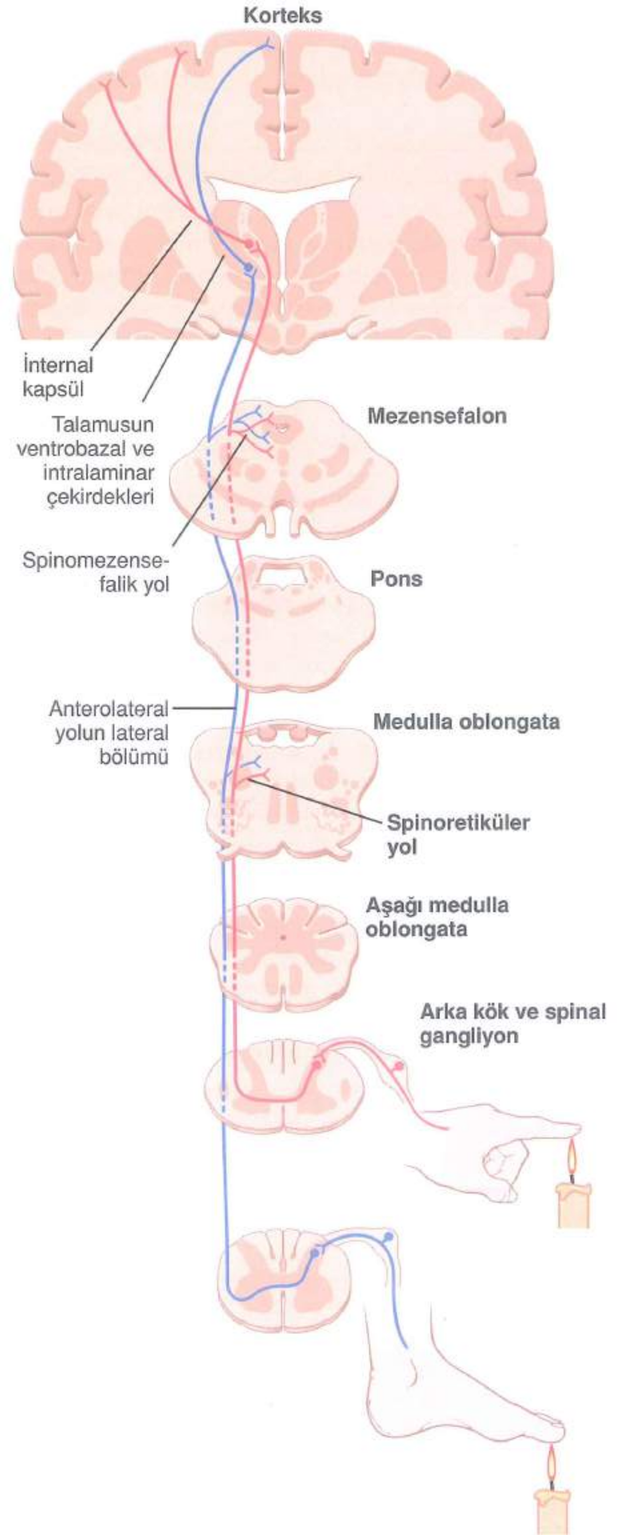
Anterolateral Yolun Anatomisi

Omurilik anterolateral lifleri başlıca, arka boynuzda bulunan, lamina I, IV, V ve VI'dan (bkz. **Şekil 48-2**) kaynaklanırlar. Bu laminalar, birçok arka kök duysal sinir lifinin omuriliğe girdikten sonra sonlandığı yerlerdir.

Şekil 48-13'te gösterildiği gibi, anterolateral lifler hemen omuriliğin *anteriyor komissürü* içinde çapraz yaparak; karşı tarafın *anteriyor ve lateral beyaz kolonlarında* yukarıya doğru *anteriyor spinotalamik* ve *lateral spinotalamik traktus* yoluyla beyne yönelirler.

Spinotalamik yolların üst sonlanması başlıca 2 türlüdür: (1) *beyin sapının retiküler çekirdekleri* boyunca ve (2) talamusun 2 farklı çekirdek kompleksinde: *ventrobazal kompleks* ve *intralaminar çekirdekler* içinde. Genel olarak dokunma sinyalleri başlıca ventrobazal komplekse iletilir ve dorsal kolon dokunma sinyallerinin sonlandığı, aynı talamus çekirdeklerinde sonlanırlar. Buradan itibaren sinyaller, dorsal kolondan gelen sinyallerle birlikte somatik duysal kortekse iletilirler.

Diğer taraftan, ağrı sinyallerinin sadece küçük bir kısmı doğrudan talamusun ventrobazal kompleksine uzanırlar. Bunun yerine, Bölüm 49'da daha ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, ağrı sinyallerinin çoğu beyin sapının retiküler çekirdeklerinde sonlanırlar ve sonra buradan, ağrı sinyallerinin ileri işlem gördüğü talamusun intralaminar çekirdeklerine aktarılırlar.



Şekil 48-13. Anterolateral duysal yolun anteriyor ve lateral bölümleri.

ANTEROLATERAL YOLDAKİ İLETİNİN ÖZELLİKLERİ

Genel olarak, anterolateral yoldaki iletide de dorsal kolon medyal lemniskal sistemdeki aynı prensipler geçerlidir. Ancak şu farklılıklar vardır: (1) ileti hızları, dorsal kolon-medyal lemniskal sistemdekinin sadece üçte biri ile yarısı kadar olup, 8-40 m/sn arasındadır; (2) sinyallerin uzaysal lokalizasyon derecesi zayıftır; (3) şiddetlerin derecelendirilmesi de kusursuz değildir, duyuların çoğu 10 ile 20

arasındaki kuvvet derecelerinde tanımlanır. Dorsal kolon sistemi için ise 100 kadar derecelendirme vardır; ve (4) hızlı değişen ve hızlı tekrarlayan sinyalleri iletme yeteneği zayıftır.

Böylece, anterolateral sistemin, dorsal kolon medyal lemniskal sistemden daha kaba tipte bir ileti sistemi olduğu açıktır. Buna rağmen, belirli duyu modaliteleri sadece bu sistemde iletilir ve hiçbir şekilde dorsal kolon-medyal lemniskal sistemde iletilmez. Bunlar, kaba dokunma ve basınca ek olarak, ağrı, sıcaklık, kaşınma, gıdıklanma ve cinsel duyulardır.

Somatik Duysal İşlevlerin Bazı Özel Nitelikleri

Somatik Duyuda Talamusun İşlevi

Bir insanın somatik duysal korteksi harap edildiği zaman, kişi hassas dokunma duyarlığının çoğunu kaybeder; fakat kaba dokunma duyarlığının bir kısmı geri döner. Bu nedenle, talamusun (ve diğer alt merkezlerin) temel işlevinin normalde bu tip bilgileri kortekse iletmek olduğu kabul edilmekle birlikte; az da olsa dokunma duyularını ayırt etme yeteneğinin de olduğu varsayılır.

Diğer taraftan, somatik duysal korteksin kaybının, kişinin ağrı duyusunu algılaması üzerinde az bir etkisi ve sıcaklığın algılanması üzerinde ise sadece orta düzeyde bir etkisi vardır. Bundan dolayı, alt beyin sapının, talamusun ve beynin ilgili diğer bazal bölgelerinin bu duyarlıkları ayırt etmede baskın rol oynadıklarına inanmak için birçok neden vardır. İlginç olan, hayvanlarda filogenetik gelişmede bu duyarlıkların çok erken ortaya çıkmasına karşın hassas dokunma duyarlıkları ve somatik duysal korteksin geç gelişmiş olmasıdır.

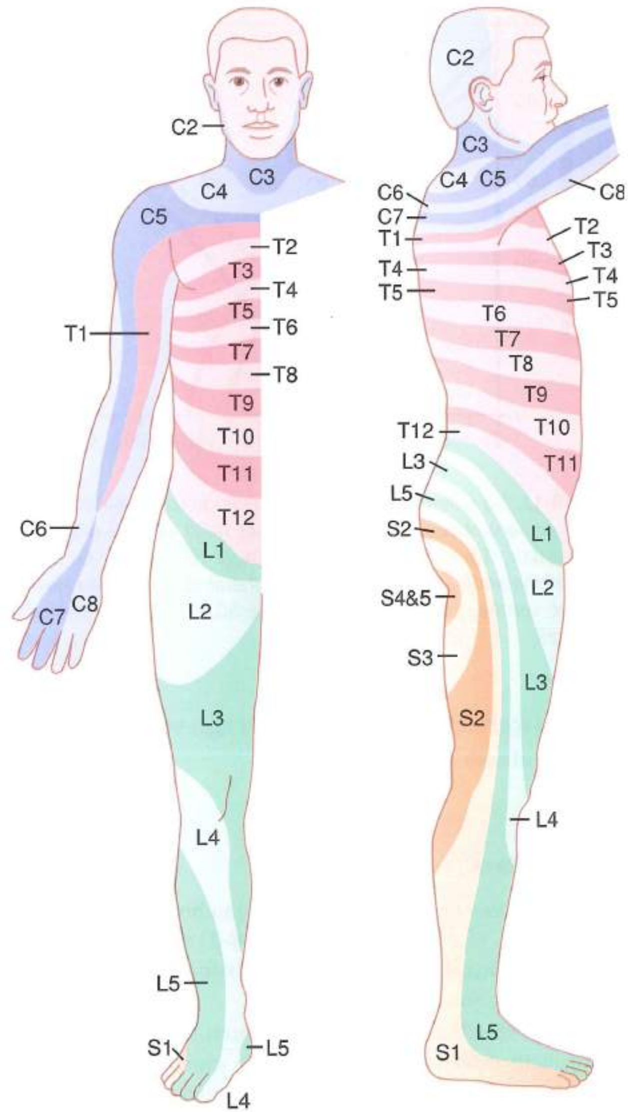
Duysal Duyarlığın Kortikal Kontrolü—"Kortikofügal" Sinyaller

Periferden beyne iletilen somatik duysal sinyallere ek olarak, *kortikofügal* sinyaller serebral korteksten geriye doğru, talamusun, medullanın ve omuriliğin daha alt duysal iletici duraklarına iletilir; bunlar duysal girdilerin hassasiyetinin şiddetini kontrol ederler.

Kortikofügal sinyaller hemen hemen tamamen inhibitördür, öyle ki, duysal girdilerin şiddeti çok fazla olduğunda, kortikofügal sinyaller otomatik olarak iletici çekirdeklerdeki iletiyi azaltırlar. Bu, iki olaya neden olur: İlk olarak, duysal sinyallerin komşu nöronlara lateral yayılımını azaltır ve böylece, sinyal kalıbındaki keskinlik derecesi artar. İkinci olarak, duysal kalıpları ayırt edebilmek üzere, duyu sistemini belli bir duyarlık aralığında işler bir şekilde tutar. Öyle ki, duyarlık, sinyallerin etkisiz kalabileceği kadar çok düşük olmamalı veya sistemin duysal kalıpları ayırt etme kapasitesinin ötesinde kaybolacak kadar yüksek olmamalıdır. Kortikofügal duysal kontrolün bu ilkesi sadece somatik sistem tarafından değil, sonraki bölümlerde açıklanacağı gibi, tüm farklı duysal sistemler tarafından kullanılır.

Duyuların Segment Alanları - Dermatomlar

Her spinal sinir, derinin *dermatom* olarak adlandırılan bir "segment alanı"nı inerve eder. Farklı dermatomlar **Şekil**



Şekil 48-14. Dermatomlar. *(Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1996)*

48-14'de gösterilmiştir. Şekilde komşu dermatomlar arasında kesin sınırlar var gibi gösterilmişse de, bu gerçek olmaktan uzaktır, çünkü segmentler arasında çok fazla örtüşme vardır.

Şekil 48-14, omuriliğin en distal segmentinin dermatomunda (dermatom S5) uzanan vücudun anal bölgesini göstermektedir. Embriyoda burası kuyruk bölgesidir ve vücudun en distal kısmıdır. Bacaklar, dermatom haritasından görüldüğü gibi, embriyolojik olarak distal sakral segmentlerden çok, lomber ve üst sakral segmentlerden gelişir (L-2'den S-3'e kadar). Omurilik hasarı sonucunda periferik duyu bozuklukları ortaya çıktığında, **Şekil 48-14**'te gösterildiği gibi bir dermatom haritası kullanılarak omurilik hasarının meydana geldiği omurilik seviyesi belirlenebilir.

Kaynaklar

Abraira VE, Ginty DD: The sensory neurons of touch. Neuron 79:618, 2013.

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 17:175, 2014.
Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.
Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective. Physiol Rev 81:539, 2001.
Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.
Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction. Nat Rev Mol Cell Biol 10:44, 2009.
Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.
Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability. J Neurophysiol 100:1160, 2008.
Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364:369, 2009.
Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception. Curr Opin Neurobiol 18:418, 2008.
Jeffry J, Kim S, Chen ZF: Itch signaling in the nervous system. Physiology (Bethesda) 26:286, 2011.
Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. Nat Rev Neurosci 10:345, 2009.
Kaas JH: Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. Proc Natl Acad Sci U S A 109(Suppl 1):10655, 2012.
LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.
Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition. Nat Neurosci 11:1129, 2008.
Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.
Suga N: Tuning shifts of the auditory system by corticocortical and corticofugal projections and conditioning. Neurosci Biobehav Rev 36:969, 2012.
Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR: Principles of sensorimotor learning. Nat Rev Neurosci 12:739, 2011.



BÖLÜM 49

ÜNİTE IX

Somatik Duyular: II. Ağrı, Baş Ağrısı ve Termal Duyular

Vücudun birçok bozukluğu ağrıya neden olur. Bunun ötesinde, birçok farklı hastalığın tanısının konulabilmesi, hekimin farklı nitelikteki ağrıları ayırt edebilme bilgisine dayanır. Bu nedenlerle bu bölümün ilk kısmı ağrıya ve ağrıyla ilişkili bazı klinik fenomenlerin fizyolojik temellerine ayrılmıştır.

Ağrı, dokunun hasar gördüğü her durumda ortaya çıkar ve bireyin ağrılı uyarandan uzaklaşmasını sağlayan bir tepki oluşturur. Basit bir örnek olarak, uzun süre oturulduğunda iskiyumda kan damarlarının baskı altında kalmasına bağlı olarak doku hasarı ortaya çıkabilir. İskemi sonucu deride ağrı oluştuğunda birey bilinçsiz olarak ağırlık noktasını değiştirir. Oysa omurilik hasarından sonra görüldüğü gibi, bireyde ağrı duyusu kaybolmuşsa, ağrıyı hissedemez ve ağırlık noktasını değiştiremez. Bu durum kısa bir süre sonra derinin basınç altındaki bölgelerinin yıkımına ve dökülmesine neden olur.

AĞRI TİPLERİ VE NİTELİKLERİ—HIZLI AĞRI VE YAVAŞ AĞRI

Ağrı iki temel tipe ayrılmıştır: *hızlı ağrı* ve *yavaş ağrı*. Hızlı ağrı, ağrılı bir uyaran uygulandıktan 0,1 saniye sonra hissedilir, yavaş ağrı ise 1 saniye ya da daha da uzun bir zaman sonra başlar ve saniyeler hatta bazen dakikalar içinde yavaş yavaş artar. Bu bölüm boyunca bu iki tip ağrının iletildiği yolların farklı olduğunu ve her birinin özgül nitelikleri olduğunu göreceğiz.

Hızlı ağrı birçok eşanlamlı isim de alır: *keskin ağrı, delici ağrı, akut ağrı ve elektrik ağrı*. Bu tip ağrı, örneğin ele bir iğne batırıldığında, bıçakla deri kesildiğinde ya da akut yanıkta hissedilen ağrıdır. Deriye elektrik şoku uygulandığında da bu tip bir ağrı hissedilir. Keskin ağrı bedenin derin dokularının büyük bölümünde hissedilmez.

Yavaş ağrı da birçok eşanlamlı isim alır: *yavaş yakıcı ağrı, sızı tipi ağrı, zonklama, kronik ağrı, bulantılı ağrı* ve *kronik ağrı*. Bu tip ağrı genellikle *doku harabiyeti* ile ilişkilidir. Uzun süreli ve katlanılmaz bir ağrı hissine yol açar. Yavaş ağrı, hem deride hem de derin doku ve organlarda ortaya çıkabilir.

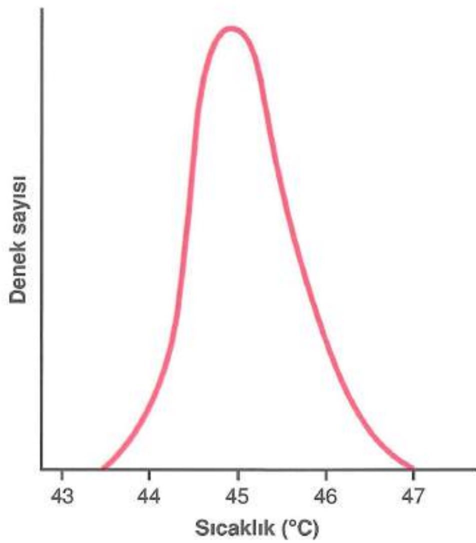
AĞRI RESEPTÖRLERİ VE UYARILMALARI

Ağrı Reseptörleri Serbest Sinir Sonlanmalarıdır. Deri ve diğer dokulardaki ağrı reseptörlerinin tümü serbest sinir sonlanmalarıdır. Bunlar *derinin* yüzeyel tabakası içinde yaygın biçimde bulunurlar, ayrıca *periost, arter duvarları, eklem yüzeyleri ve* kafatasının *falksı ve tentoryumu* gibi derin yapıların içinde de bulunurlar. Diğer derin dokularda ağrı sonlanmaları seyrek olarak bulunur; ancak bu bölgelerin çoğunda yaygın doku hasarı yavaş, kronik sızı tipi ağrıya yol açar.

Üç Tip Uyaran Ağrı Reseptörlerini Uyarır: Mekanik, Kimyasal ve Termal Uyarılar. Ağrı, çeşitli tipte uyaranlarla oluşabilir, bu uyaranlar *mekanik, kimyasal ve termal ağrı uyaranları* olarak sınıflandırılır. Genel olarak, mekanik ve termal tip uyaranlar hızlı ağrı yolları ile iletilirken, yavaş ağrı her üç tip uyaranla da oluşabilir.

Ağrı reseptörlerini uyaran kimyasal maddeler arasında *bradikinin, serotonin, histamin, potasyum iyonları, asitler, asetilkolin ve proteolitik enzimler yer alır.* Ayrıca *P maddesi ve prostaglandinler* doğrudan reseptörleri uyarmaz ama reseptörün duyarlığını artırırlar. Kimyasal maddeler özellikle doku zedelenmesinden sonra ortaya çıkan yavaş, ızdırap verici tip ağrının oluşumunda önemlidir.

Ağrı Reseptörlerinin Adapte Olmayan Doğası. Vücuttaki diğer duyu reseptörlerinin çoğunun aksine, ağrı reseptörleri çok az adapte olurlar ve bazen hiç adapte olmazlar. Gerçekte bazı koşullar altında ağrı liflerinin uyarılması zaman içinde giderek artar, özellikle ağrılı uyaran devam ediyorsa yavaş, sızı tipi-bulantılı ağrı giderek artar. Ağrı reseptörlerinin duyarlığındaki bu artışa *hiperaljezi* denir. Ağrı reseptörlerinin adapte olmamasının fizyolojik önemi kolayca kavranabilir; zira, dokuyu haraplayan uyaranın etkisi devam ettiği sürece ağrının kesilmemesi bu uyaranın hala etkili olduğu konusunda bireyi uyarması açısından önemlidir.



Şekil 49-1. Çok sayıda denekle yapılan, çok hafif ağrıya neden olan deri sıcaklığının dağılım eğrisi *(Hardy JD: Nature of pain. J. Clin Epidemiol 4:22 1956'dan değiştirilerek alınmıştır).*

AĞRI UYARANI OLARAK DOKU HASARININ DÜZEYİ

Şekil 49-1'de gösterildiği gibi, ortalama bir birey deri sıcaklığı 45°C'nin üzerine çıktığında ağrı hissetmeye başlar. Bu sıcaklık dokuların ısıyla zarar görmeye başladığı düzeydir, eğer sıcaklık bu düzeyin üzerine çıkarsa dokular gerçekten haraplanmaya başlar. Dolayısıyla, sıcaklığa bağlı ağrının toplam hasar ile değil, dokularda oluşan hasarın derecesi ile yakın ilişkili olduğu hemen anlaşılmaktadır.

Isı dışındaki etkenlerle, örneğin bakteriyel enfeksiyon, doku iskemisi, doku burkulması ve benzeri nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan *doku hasarı düzeyi* ile ağrının şiddeti birbiriyle yakından ilişkilidir.

Doku Hasarı Sırasında Kimyasal Ağrı Uyarılarının Özel Önemi. Hasar gören dokudan elde edilen özütler, normal deri altına enjekte edildiğinde şiddetli ağrı oluştururlar. Kimyasal ağrı reseptörlerini uyaran ve yukarıda sayılan maddelerin birçoğu bu özütlerde bulunabilir. Diğerlerine göre ağrı duyusunu daha fazla uyaran kimyasallardan biri, *bradikinindir*. Araştırmacılar doku hasarından sonra ortaya çıkan ağrının büyük bölümünden bradikininin sorumlu olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca hissedilen ağrının yoğunluğu potasyum iyon konsantrasyonunun lokal olarak artışıyla veya proteolitik enzimlerin artması ile birlikte artmaktadır; proteolitik enzimler de doğrudan sinir uçlarına saldırır ve sinir zarını iyonlara karşı daha geçirgen hale getirerek ağrıyı uyarırlar.

Ağrının Nedeni Olarak Doku İskemisi. Dokuya ulaşan kan akımı kesildiğinde doku sıklıkla birkaç dakika içinde çok ağrılı hale gelir. Dokunun metabolizması ne kadar yüksekse ağrının ortaya çıkışı o kadar hızlı olur. Örneğin, üst kola bir tansiyon aletinin manşonu bağlanır ve arteryel kan akımı kesilinceye kadar şişirilirse, önkol kasları egzersiz yapıyorsa kan akımının kesilmesi 15-20 saniye içinde kas ağrısına neden olabilir. Kas egzersiz yapmıyorsa, arteryel kan akımı tamamen dursa bile 3 ya da 4 dakika boyunca ağrı ortaya çıkmayabilir.

İskemi sırasında ağrı oluşmasının olası nedenleri arasında, anaerobik metabolizmaya (yani oksijensiz metabolizma) bağlı olarak oluşan laktik asit miktarının artışı yer alır. Bradikinin ve proteolitik enzimler gibi diğer kimyasal ajanların da hücre hasarı nedeniyle dokularda oluşması olasıdır; bu ajanlar da laktik asite ek olarak ağrı sinir uçlarını uyarır.

Ağrının Nedeni Olarak Kas Spazmı. Kas spazmı da ağrının sık görülen nedenlerinden biridir ve birçok klinik ağrı sendromunun temelini oluşturur. Bu ağrı, kısmen mekanosensitif reseptörlerinin kas spazmı tarafından doğrudan uyarılmasıyla çıkabilir; ancak spazm ayrıca kan damarlarına baskı yapar ve iskemiye neden olarak dolaylı olarak ağrıya neden olabilir. Spazm ayrıca kas metabolizmasını artırarak görece iskemiyi daha da artırır, böylece kimyasal ağrı uyarıcısı olan maddelerin serbestlemesi için ideal koşullar oluşur.

AĞRI SİNYALLERİNİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE İLETİLMESİNDE İKİLİ YOL

Bütün ağrı reseptörleri serbest sinir sonlanmalarıdır. Ancak bu reseptörler ağrı sinyallerini merkezi sinir sistemine iletirken iki farklı yol kullanırlar. Bu yol, temel olarak iki farklı ağrı tipiyle ilişkilidir: *hızlı-keskin ağrı yolu ve yavaş-kronik ağrı yolu.*

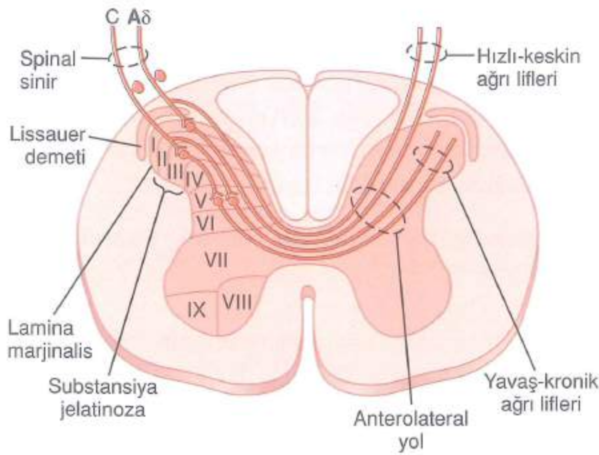
PERİFERİK AĞRI LİFLERİ—"HIZLI" VE "YAVAŞ" LİFLER

Keskin hızlı ağrı sinyalleri ya mekanik ya da termal ağrı uyaranı tarafından başlatılır. Omuriliğe ileti hızları 6-30 m/sn olan küçük tip Aδ tipi periferik sinirlerle iletilir. Buna karşılık yavaş-kronik tip ağrı, çoğu kez kimyasal ağrı uyaranları tarafından başlatılır, ancak bazen uzun süren mekanik ya da termal uyaranlar da bu tip reseptörleri uyarabilir. Bu yavaş-kronik ağrı, omuriliğe ileti hızları 0,5-2 m/sn olan C tipi sinirlerle iletilir.

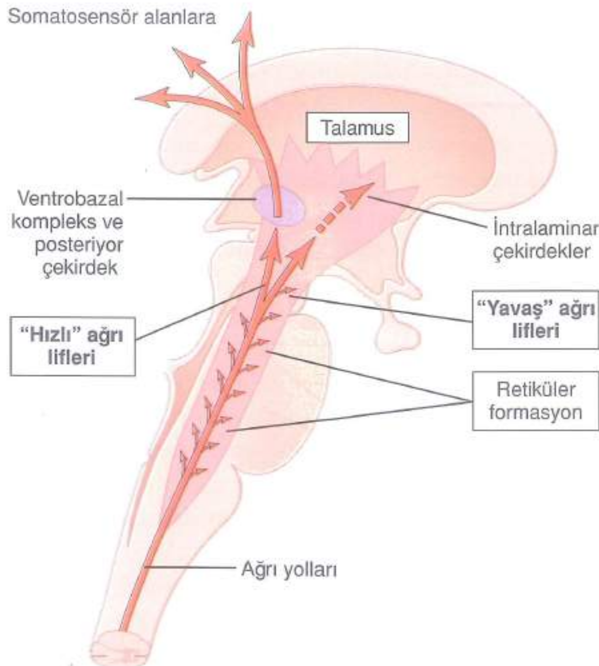
Ağrı inervasyonundaki bu çift sistem nedeniyle, ani bir ağrılı uyaran "ikili" bir ağrı duygusuna yol açar: beyine Aδ lifleri yoluyla hızlı ve keskin bir ağrının iletilmesinden bir saniye ya da daha uzun bir süre sonra, uyaran yavaş ağrı C lifleri aracılığıyla da iletilir. Keskin ağrı bireyin hasar yaratan etkeni hızla farketmesini sağlar,

böylece bireyin bu zararlı etkene karşı derhal tepki vermesini ve kendini bu etkenden uzaklaştırarak korumasını sağlar. Yavaş ağrı zaman içinde artma eğilimindedir. Bu his sonunda dayanılmaz bir ağrı oluşturur ve bireyin ağrının nedenini engellemek için çözüm aramasını sağlar.

Ağrı lifleri omuriliğe dorsal spinal (arka) köklerden girdikten sonra, arka boynuzlardaki aktarıcı nöronlarda sonlanırlar. Burada da, ağrı sinyalleri beyine iletilirken **Şekil 49-2** ve **49-3**'de gösterildiği gibi iki yolda işlenirler.



Şekil 49-2. "Hızlı-keskin" ve "yavaş-kronik" ağrı sinyallerinin beyine omurilik üzerinden aktarılmasını sağlayan ileti yolları. Aδ lifleri hızlı-keskin ağrıyı, C lifleri yavaş-kronik ağrıyı iletir.



Şekil 49-3. *Hızlı-batıcı ağrı yolu ve yavaş-yanıcı ağrı yolu* aracılığı ile ağrı duyusunun beyin sapı, talamus ve beyin korteksine iletilmesi.

OMURİLİK VE BEYİN SAPINDA İKİLİ AĞRI YOLLARI—NEOSPİNOTALAMİK YOL VE PALEOSPİNOTALAMİK YOL

Omuriliğe giren ağrı sinyalleri beyine iki yolla iletilir: *(1) neospinotalamik yol ve (2) paleospinotalamik yol.*

Hızlı Ağrı İçin Neospinotalamik Yol. Hızlı tip Aδ ağrı lifleri, temel olarak mekanik ve akut termal ağrı duyusunu taşırlar. Arka köklerde, **Şekil 49-2**'de gösterildiği gibi ağırlıklı olarak lamina I'de (lamina marjinalis) sonlanır ve burada neospinotalamik yolun ikinci-sıra nöronlarını uyarır. Bu ikinci-sıra nöronlardan çıkan uzun lifler hemen omurilikte anteriyor komissurada çapraz yaparak karşı yöne geçer ve yukarıya dönerek anterolateral kolon içinde beyine gider.

Neospinotalamik Yolun Beyin Sapı ve Talamusta Sonlanması. Neospinotalamik yolun az sayıdaki lifi beyin sapında retiküler alanda sonlanır; ancak liflerin büyük bölümü kesintiye uğramadan talamusa gider ve burada *ventrobazal komplekste,* Bölüm 48'de tartışıldığı gibi dokunma duyularını taşıyan dorsal kolon-medyal lemniskal yol ile birlikte sonlanır. Az sayıda nöron talamusun posteriyor çekirdek grubunda da sonlanır. Sinyaller bu talamus alanlarında beynin diğer bazal bölgelerine ve somatik duysal kortekse giderler.

Sinir Sisteminin Vücutta Hızlı Ağrıyı Lokalize Edebilme Yeteneği. Hızlı-keskin ağrı, yavaş-kronik ağrıya oranla vücudun farklı bölümlerinde çok daha kesin biçimde lokalize edilebilir. Ancak bir bölgede yalnızca ağrı reseptörleri uyarılır, dokunma reseptörleri eş zamanlı olarak uyarılmazsa hızlı ağrıyı lokalize etmek de bile zor olabilir. Bu koşullarda ağrı sıklıkla uyaranın uygulandığı bölgenin, 10 cm ya da daha fazla çap içinde hissedilir. Oysa dorsal kolon-medyal lemniskal sistemi uyaran dokunma reseptörleri de eş zamanlı uyarıldığında lokalizasyon hemen hemen kesin olarak belirlenebilir.

Glutamat, Tip Aδ Hızlı Ağrı Liflerinin Olası Nörotransmiteridir. Glutamatın omurilikte tip A delta ağrı sinirleri sonlanmalarından salgılandığına inanılmaktadır. Glutamat merkezi sinir sisteminde en yaygın kullanılan uyarıcı transmiterlerden biridir, etki süresi yalnızca birkaç milisaniye sürer.

Yavaş-Kronik Ağrının Taşınmasında Paleospinotalamik Yol. Paleospinotalamik yol daha eski bir sistemdir ve temel olarak periferik tip C yavaş-kronik ağrı liflerinden gelen ağrıyı ve tip Aδ liflerinden gelen sinyallerin bazılarını taşır. Bu yolda periferik lifler omuriliğin arka boynuzunda tümüyle lamina II ve III'de sonlanırlar,

bu iki tabakaya birlikte *substansiya jelatinoza* adı verilir. **Şekil 49-2**'de görüldüğü gibi arka kökün yan bölümleri C liflerinin sonlanmalarından oluşur. Gelen sinyalin büyük bölümü daha sonra yine arka boynuzun içinde yer alan bir ya da daha fazla sayıdaki kısa lifli nöronlarla bağlantı yapar ve daha sonra yine arka boynuzda yer alan lamina V'e gider. Burada bu bir dizi nöronun sonuncusu bulunur ve uzun bir aksonla hızlı ağrı yolundan gelen aksonlarla birleşerek anteriyor komissurada karşı tarafa geçer ve anterolateral yol içinde beyine giderler.

P Maddesi Tip C Sinir Sonlanmalarının Yavaş-Kronik Ağrı İletisi İçin Olası Nörotransmiterdir. Araştırmalar, omuriliğe giren tip C ağrı liflerinin transmiter olarak hem glutamat, hem de P maddesini kullandıklarını düşündürmektedir. Glutamat transmiteri hızla etkili olur ve etkisi birkaç milisaniye sürer. P maddesi çok daha yavaş serbestlenir; konsantrasyonu saniyeler, hatta dakikalar içinde artar. Ele iğne batmasından sonra oluşan "çifte" ağrı duyusunun kısmen glutamatın hızlı ağrı duyusuna yol açarken P maddesinin daha yavaş bir duyuya yol açması gerçeğine bağlı oluşabileceği öne sürülmüştür. Henüz bilinmeyen detayları bir yana bırakırsak, glutamatın merkezi sinir sisteminde ağrı duyusunu iletmede en fazla oranda yer aldığı ve P maddesinin yavaş-kronik ağrıyı iletmekten sorumlu olduğu açıktır.

Paleospinotalamik Yolun (Yavaş-Kronik Ağrı Sinyalleri) Beyin Sapı ve Talamusa Projeksiyonları. Yavaş-kronik ağrıyı ileten paleospinotalamik yol, beyin sapında **Şekil 49-3**'de gösterilen geniş gölgeli alanda yaygın biçimde sonlanır. Liflerin yalnızca onda biri ile dörtte biri kadarı talamusa ulaşır. Diğer lifler şu üç alandan birinde sonlanırlar: (1) medulla, pons ve mezensefalonun *retiküler çekirdekleri*nde, (2) mezensefalonun derinlerinde bulunan süperiyor ve inferiyor kollikulumları kapsayan *tektal alanda* ve (3) Sylvius kanalını çevreleyen *periakuaduktal gri alanda*. Beynin bu alt bölgeleri, ağrının ızdırap verici duygusunun oluşumu açısından önemli gözükmektedir, çünkü yapılan hayvan deneylerinde, ağrı duyusunun serebruma ulaşması önlenecek biçimde mezensefalon üzerinden kesi yapılmış hayvanların, bedenlerinin herhangi bir yeri travmaya uğradığında acı duydukları görülmüştür. Beyin sapındaki ağrı alanlarından başlayan çok sayıda kısa lif, ağrı sinyallerini yukarıya, talamusun intralaminar ve ventrolateral çekirdeklerine, hipotalamusun belli bölgelerine ve beyinde diğer bazal bölgelere iletirler.

Sinir Sisteminin Yavaş-Kronik Yolla İletilen Ağrı Duyusunu Zayıf Biçimde Lokalize Edebilmesi. Paleospinotalamik yolla iletilen ağrının lokalizasyonu kesin değildir. Örneğin yavaş-kronik ağrı yollarıyla iletilen ağrının yalnızca bedenin hangi bölümünde olduğu, bacakta mı kolda mı olduğu ayırt edilebilir, ama tam olarak hangi noktada olduğu ayırt edilemez. Bu fenomenin nedeni, bu yolun multisinaptik, yaygın bağlantılar içermesidir. Bu durum hastaların sıklıkla bazı kronik ağrı tiplerinde kaynağın yerini ifade etmekte yaşadıkları güçlüğü açıklamaktadır.

Ağrının Değerlendirilmesinde Retiküler Formasyon, Talamus ve Serebral Korteksin İşlevi. Serebral korteksin somatik duysal alanının tümüyle çıkarılması, ağrı duyusunun algılanmasını engellemez. Bu nedenle ağrı duyusunun bilinçli olarak algılanmasından beyin sapı retiküler formasyonunun, talamusun ve diğer alt beyin merkezlerinin sorumlu olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu durum serebral korteksin ağrının normal değerlendirilmesinde hiçbir rolü olmadığı anlamına gelmez. Kortikal somatik duysal alanın elektriksel olarak uyarılması, uyarıların yüzde üçü oranında hafif ağrı algılanmasına yol açar. Ağrının algılanması ilke olarak daha alt merkezlerin işlevi olmakla birlikte, korteksin özellikle ağrı kalitesinin yorumlanmasında önemli bir role sahip olduğunu düşünülmektedir

Ağrı Sinyallerinin Beyinde Genel Uyarılabilirliği Artırabilme Yeteneği. Yavaş, acı verici ağrı tipinin sonlandığı bölgeler olan *beyin sapı retiküler alanları* ve *talamusun intralaminar çekirdeklerinin*, elektriksel olarak uyarılması, bütün beyinde güçlü bir uyarıcı sinirsel aktivite oluşmasına yol açar. Bu iki bölge, Bölüm 60'da tartışıldığı gibi beyinin temel "uyanıklık sisteminin" bölümlerini oluşturur. Bu durum şiddetli ağrısı olan bireyin neden uyuyamadığını açıklar.

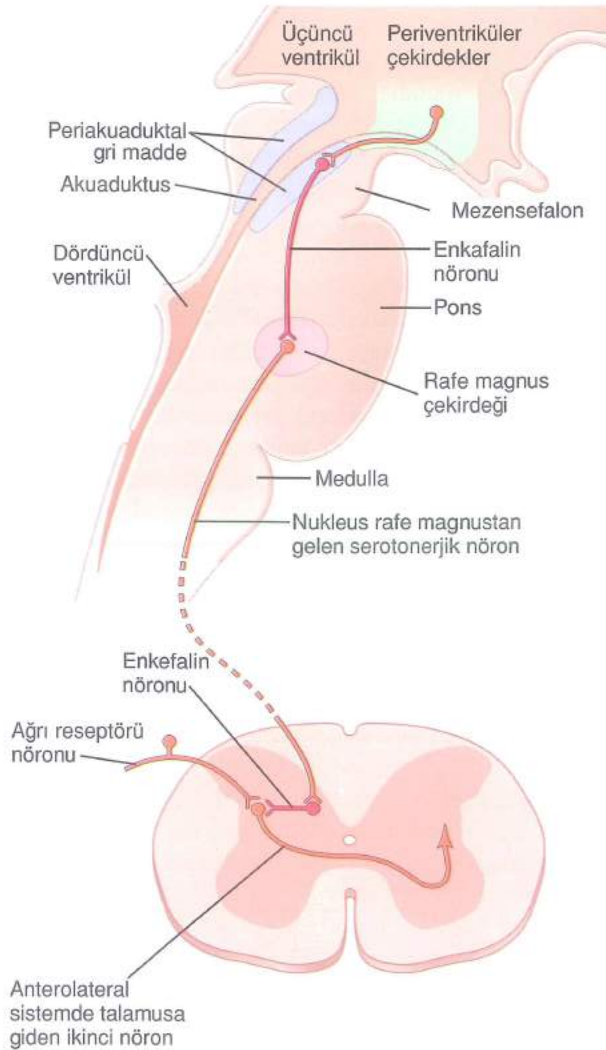
Ağrı Yollarının Cerrahi Olarak Kesilmesi. Şiddetli ve dayanılmaz ağrısı olan bireylerde (bazen hızla büyüyen kanser nedeniyle oluşur) ağrının dindirilmesi gerekir. Ağrıyı dindirmek için ağrı duyusunu taşıyan sinir yolu belli bir noktadan kesilebilir. Ağrı bedenin alt bölümünden kaynaklanıyorsa omuriliğin torasik bölümünde yapılan bir *kordotomi*, ağrıyı birkaç hafta ile birkaç ay arasında dindirir. Kordotomi yapmak için ağrının bulunduğu bölümün karşı tarafında omuriliğin *anterolateral dörtte birlik bölümü* kısmen kesilir, böylece anterolateral duyu yolu kesilmiş olur.

Kordotomi iki nedenle ağrıyı dindirmede bazen başarılı olmaz: İlk olarak, bedenin üst bölümünden gelen ağrı liflerinin büyük bölümü beyine ulaşıncaya kadar karşı yöne geçmez, bu nedenle kordotomi bu lifleri kesmez. İkincisi, ağrı sıklıkla birkaç ay sonra geri döner; bunun kısmen nedeni, normalde etkili olmak için çok zayıf olan diğer ağrı ileti yollarının (örneğin dorsolateral yoldaki az sayıda yol) duyarlıklarının artmasıdır. Ağrıyı dindirmek amacıyla denenen bir diğer deneysel cerrahi işlem, talamusun intralaminar çekirdeğinde özgül ağrı alanlarının koterize edilmesidir, bu işlem ızdırap verici ağrıyı dindirir ancak önemli koruyucu rolü olan "akut" ağrının algılanmasını etkilemez.

BEYİN VE OMURİLİKTE AĞRI BASKILAMA (ANALJEZİ) SİSTEMİ

Bir bireyin ağrıya tepkisi çok büyük ölçüde değişken olabilir. Bu değişkenliğin nedeni, beyinin *analjezik sistem* adı verilen bir ağrı kontrol sistemini aktive ederek sinir sistemine gelen ağrı sinyallerini baskılama yeteneğinin olmasıdır.

Şekil 49-4'de gösterildiği gibi analjezi sistemi üç temel bileşenden oluşur: (1) üçüncü ve dördüncü ventrikül ve Sylvius kanalının çevresinde bulunan üst pons çevresi ve mezensefalondaki *periakuaduktal gri madde ve periventriküler alanlar* (2) ponsun alt bölümünde ve medullanın üst bölümünde bulunan ince bir orta hat çekirdeği olan *rafe magnus çekirdeği* ve medullada lateral biçimde yerleşmiş olan *nukleus retikülaris parajigantosellülaris*. Bu çekirdeklerden başlayan ikinci-sıra sinyalleri, omuriliğin dorsolateral kolonları içinde aşağı doğru taşınır, (3) *omurilik arka boynuzunda bulunan bir ağrı inhibitör kompleksine* bağlanır. Bu noktada analjezi sinyalleri, ağrı sinyallerini beyine iletilmeden önce engelleyebilir.



Şekil 49-4. Beyin ve omurilikteki analjezi sistemi. (1) gelen ağrı sinyallerinin omurilik düzeyinde inhibisyonu ve (2) ağrı sinyallerini hem omurilik hem de beyin sapında baskılayan enkefalin salgılayan nöronların varlığı.

Periakuaduktal gri alanın ya da rafe magnus çekirdeğinin elektriksel olarak uyarılması, dorsal spinal kökler aracılığı ile omuriliğe giren birçok güçlü ağrı sinyalini baskılayabilir. Periakuaduktal alanı uyaran daha yüksek beyin bölgelerinin uyarılması da ağrıyı baskılayabilir. Bu yüksek beyin bölgeleri arasında (1) üçüncü ventriküle komşu *hipotalamustaki periventriküler çekirdekler* ve (2) daha az oranda hipotalamusta bulunan *medyal ön beyin demeti* yer alır.

Analjezi sisteminde birkaç transmiter madde yer alır. Bunlar arasında en önemlileri *enkefalin ve serotonindir.* Periventriküler çekirdekler ve periakuaduktal gri alandan köken alan birçok sinir lifi, sonlanmalarında enkefalin salgılar. **Şekil 49-4**'de görüldüğü gibi rafe magnus çekirdeğinden çıkan bir çok sinir sonlanması, uyarıldıklarında enkefalin serbestler.

Bu bölgelerden köken alan lifler omuriliğin dorsal boynuzlarına sinyal gönderirler ve sinir sonlanmalarında serotonin salgılarlar. Serotonin, lokal omurilik nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Enkefalinin, arka boynuzda sinaps yapan hem C tipi, hem de Aδ tipi ağrı liflerinde *presinaptik ve postsinaptik inhibisyona* neden olduğuna inanılmaktadır.

Özetle analjezi sistemi ağrı sinyallerini omuriliğe giriş noktasında engellenebilir. Gerçekte bu engel ağrı sinyaliyle ilişkili bir çok yerel omurilik refleksini de, özellikle Bölüm 55'de tanımlanan geri çekme refleksini de engelleyebilmektedir.

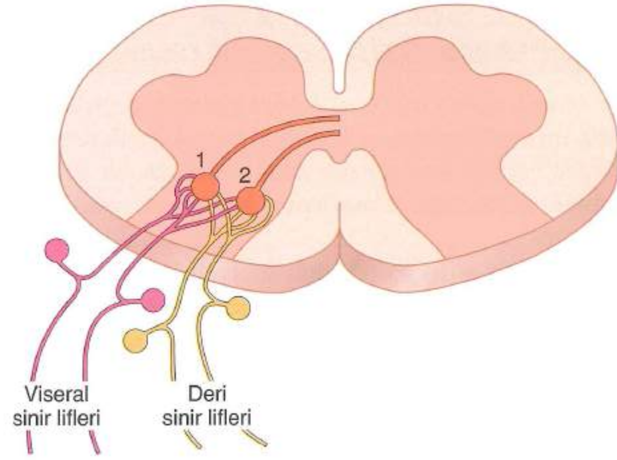
BEYNİN OPİYAT SİSTEMİ—ENDORFİNLER VE ENKEFALİNLER

Kırkbeş yıldan daha önceki yıllarda, beyin sapında periakuaduktal gri madde ya da üçüncü ventrikülün periventriküler çekirdeği çevresine az miktarda morfin enjekte edilmesinin derin bir analjezi oluşturduğu bulundu. Bunu izleyen çalışmalarda morfine benzeyen ajanların, temel olarak opiyatların, aralarında omuriliğin arka boynuzunun da bulunduğu analjezi sistemi içindeki diğer noktalarda da etkili olduğu bulundu. Birçok ilacın nöronların uyarılabilirliğini, sinaptik reseptörlere etki ederek değiştirdiği gerçeğinden yola çıkarak, analjezi sisteminde "morfin reseptörlerinin" varlığı nedeniyle, morfine benzer bazı nörotransmiterlerin beyin tarafından salgılanması gerektiği düşünüldü. Bu varsayıma dayanarak, beyinde doğal opiyat aramak için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde sinir sisteminin farklı bölgelerinde bir

düzine opiyat benzeri madde belirlenmiştir. Bütün bu maddeler üç büyük protein molekülünün yıkım ürünleridir: *Pro-opiyomelanokortin, proenkefalin ve prodinorfin*. Bunlar arasında en önemli olanlar, *β-endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin ve dinorfindir.*

Beyin sapı ve omurilikte, daha önce tanımlanan analjezi sisteminde iki enkefalin bulunmuştur. Hipotalamus ve hipofiz bezinde ise beta endorfin belirlenmiştir. Dinorfin, enkefalinlerle aynı bölgelerde bulunmuştur, ancak daha az miktarlarda bulunur.

Sonuç olarak, beyindeki opiyat sisteminin ayrıntıları tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte periakuaduktal gri madde ve periventriküler alanlara giren sinirsel sinyallerle *analjezi sisteminin aktivasyonu* ya da morfin benzeri ilaçlarla *ağrı yollarının inaktivasyonu*, periferik sinirler yoluyla gelen ağrı sinyalinin girişini hemen tamamen baskılayabilir.



Şekil 49-5. Yansıyan ağrı ve yansıyan hiperaljezinin mekanizması. 1 ve 2 numaralı nöronlar ağrı sinyallerini hem deriden, hem de iç organlardan alırlar.

Ağrı İletisinin Eşzamanlı Dokunma Duyusu Sinyalleriyle İnhibisyonu

Ağrı kontrolüyle ilgili olarak bulunan bir diğer önemli özellik, periferik dokunma duyusu reseptörlerinden gelen uyarılarla geniş Aβ duysal liflerin uyarılmasının, vücudun aynı bölgesinden taşınan ağrı sinyallerini baskılayabilmesidir. Bu etki, olasılıkla omurilikteki lokal lateral inhibisyonun sonucudur. Bu durum, ağrılı bölgenin ovuşturulmasının ağrının dindirilmesinde neden işe yaradığını ve merhemle ovmanın ağrının azaltılmasında neden yararlı olduğunu açıklamaktadır.

Bu mekanizma ve bununla eş zamanlı olarak merkezi analjezi sisteminin psikojenik olarak uyarılması, olasılıkla *akupunkturun* ağrıyı dindirmesindeki mekanizmayı açıklayabilir.

Ağrının Elektriksel Uyarıyla Tedavi Edilmesi

Ağrının elektriksel uyarı kullanılarak baskılanması için bazı klinik işlemler geliştirilmiştir. Uyarıcı elektrotlar, seçilen deri bölgesine ya da bazı durumlarda omurilik üzerine yerleştirilir ve dorsal duysal kolonları uyarmak hedeflenir.

Bazı hastalarda elektrotlar, sterotaksik olarak talamusun uygun intralaminar çekirdeklerine ya da diensefalonda periventriküler veya periakuaduktal alana yerleştirilir. Daha sonra hasta uyarının düzeyini kendisi kontrol edebilir. Bazı olgularda dramatik düzelmeler bildirilmiştir. Yine, birkaç dakikalık bir uyarıyla 24 saat kadar uzun süre ağrının dindiği de bildirilmiştir.

YANSIYAN AĞRI

Sıklıkla bir birey, vücudunun bir bölümündeki ağrıyı, ağrının yer aldığı dokudan daha uzak bir bölgede hisseder. Bu fenomene *yansıyan ağrı* denir. Örneğin, viseral organlardan birindeki ağrı, vücut yüzeyindeki bir alanda hissedilir. Farklı tiplerdeki yansıyan ağrılara ilişkin bilgi, klinik tanıda önemlidir, çünkü birçok viseral sorunun tek klinik bulgusu, yansıyan ağrıdır.

Yansıyan Ağrının Mekanizması. Şekil 49-5'de yansıyan ağrıların büyük bölümü için olası mekanizma gösterilmektedir. Şekilde, viseral ağrı lifleri ile deriden gelen ağrı sinyallerini ileten liflerin, aynı ikinci nöronlar (1 ve 2) üzerinde sonlandığı görülmektedir. Viseral ağrı lifleri uyarıldığında, organdan gelen ağrı sinyallerinin en azından bir bölümü, deriden gelen sinyalleri alan nöronlardan biri üzerinde de sonlanır. Bu nedenle birey ağrının deriden geldiğini hisseder.

VİSERAL AĞRI

Karın ve göğüs boşluğundaki farklı organlardan gelen ağrı, viseral inflamasyon, viseral enfeksiyon hastalıkları ve diğer viseral bozuklukların tanısında kullanılabilen az sayıdaki bulgudan biridir. Çoğu kez bir organda ağrının dışında diğer hiç bir duyu tipi için duysal reseptörler bulunmaz. Ayrıca viseral ağrı, birkaç önemli özellik açısından yüzey ağrısından farklıdır.

Yüzeyel ağrı ile viseral ağrı arasındaki en önemli farklardan biri, organda büyük oranda lokalize olan bir hasarın nadiren şiddetli ağrıya yol açmasıdır. Örneğin, bir cerrah, uyanık bir hastada bağırsak bölümünü tümüyle ikiye kesse bile, hasta önemli bir ağrı duymaz. Tersine, bir organdaki *ağrı sinir sonlanmalarının yaygın olarak uyarılması* şiddetli olabilecek bir ağrıya yol açar. Örneğin, bağırsaklarda geniş bir alanda kan dolaşımının kesilmesine yol açan iskemik bir durum, çok sayıda yaygın ağrı lifini eş zamanlı olarak uyarır ve çok şiddetli ağrıya yol açabilir.

Gerçek Viseral Ağrının Nedenleri

Bir organda, yaygın bir alandaki ağrı sinir uçlarını uyaran herhangi bir uyaran, viseral ağrıya neden olabilir. Bu tip uyaranlar arasında viseral dokunun iskemisi, organ yüzeyinin kimyasal olarak hasar görmesi, içi boş bir organda düz

kas spazmı, içi boş bir organın kendisinin ya da çevresindeki bağ dokunun aşırı gerilmesi yer alır. Torasik ve abdominal boşluk içindeki bütün organlardan kaynaklanan ağrı duyusu C tipi ağrı lifleriyle iletilir ve bu nedenle yalnızca kronik-sızı tipi ağrı iletilir.

İskemi. İskemi, viseral ağrıya olasılıkla diğer dokularda ağrı oluşturma mekanizması ile benzer mekanizmayla, yani asidik metabolik son ürünlerin ya da bradikinin, proteolitik enzimler ya da ağrı sinir uçlarını uyaran diğer maddelerin birikmesi yoluyla yol açar.

Kimyasal Uyaranlar. Nadiren, gastrointestinal sistemden, hasar oluşturan maddeler periton boşluğuna sızar. Örneğin, mide ya da duodenumdaki rüptüre bir ülserden proteolitik asidik mide suyu sızabilir. Bu sıvı, viseral peritonun yaygın biçimde sindirilmesine yol açabilir, ağrı lifleri çok yaygın bir alanda uyarılır. Bu ağrı dayanılmaz biçimde şiddetlidir.

İçi boş organların spazmı. Bağırsağın bir bölümü, safra kesesi, üreter, safra kanalı, ya da içi boş herhangi bir organın bir bölümünün spazmı, olasılıkla ağrı sinir uçlarının mekanik olarak uyarılması nedeniyle ağrıya neden olabilir. Bir diğer olasılık, kas spazmının kasa ulaşan kan akımını azaltması ve spazmın kas metabolizmasını artırması sonucu şiddetli ağrının oluşmasıdır.

Spazm oluşan bir organda ağrı genellikle *kramplar* biçimindedir, yani ağrı artarak şiddetlenir ve daha sonra azalır. Bu süreç her birkaç dakikada bir kesintili şekilde devam eder. Bu aralıklı döngünün nedeni, düz kasın kasılma dönemlerinin aralıklı olmasıdır. Örneğin, spastik bağırsağa doğru ilerleyen her peristaltik dalga, aşırı uyarılabilir durumdaki bağırsakta ağrıya neden olur. Spastik tip ağrı, apandisit, gastroenterit, kabızlık, menstrüasyon, doğum, safra kesesi hastalıkları ya da üreter tıkanması durumunda ortaya çıkabilir.

İçi Boş Organların Aşırı Gerilmesi. İçi boş organların aşırı dolması da, olasılıkla dokunun kendisinin aşırı gerilmesi sonucu ağrıya neden olur. Aşırı gerilme organı çevreleyen veya duvarına giren damarların kapanmasına da yol açabilir, bu da iskemik ağrıyı uyarır.

Duyarsız İç Organlar. Az sayıda organ bölümü, herhangi bir tip ağrıya karşı tümüyle duyarsızdır. Bu tip dokular arasında akciğer alveolleri ve karaciğerin parankiması yer alır. Ancak karaciğer *kapsülü* hem doğrudan travmaya, hem de gerilmeye karşı aşırı şekilde duyarlıdır ve *safra kanalları* da ağrıya duyarlıdır. Akciğerlerde ise alveoller duyarsız olsa da hem *bronşlar,* hem de *paryetal plevra* ağrıya çok duyarlıdır.

VİSERAL HASTALIKLARDAN KAYNAKLANAN "PARYETAL AĞRI"

Bir hastalık bir organı etkilediğinde genellikle hastalık süreci paryetal peritona, plevraya ya da perikarda da yayılır. Bu paryetal yüzeyler, deriye benzer biçimde periferik spinal sinirlerle inerve edilen yaygın ağrı bağlantılarına sahiptir. Bu nedenle bir organı çevreleyen paryetal duvardan kaynaklanan ağrı genellikle keskindir. Bir örnek, gerçek viseral ağrı ile bu ağrı arasındaki farkı gösterebilir: bir bıçakla yapılan kesi *paryetal* peritonda şiddetli bir ağrıya neden olur, oysa benzer bir kesi viseral peritonda ya da bağırsak duvarında yapıldığında pek ağrı oluşturmaz.

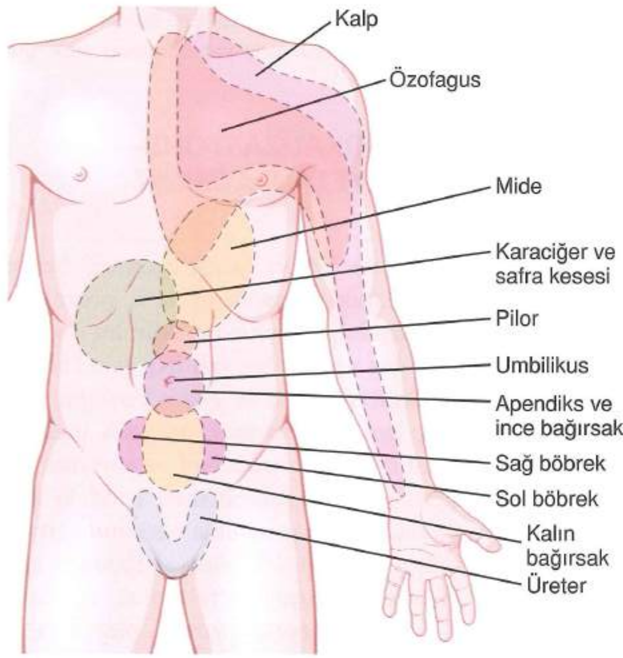
VİSERAL AĞRININ LOKALİZASYONU— "VİSERAL" VE "PARYETAL" AĞRININ İLETİ YOLLARI

Farklı organlardan gelen ağrıyı lokalize etmek birkaç nedenle zordur. İlk olarak, hastanın beyni iç organların varlığıyla ilgili ilk elden bilgiye sahip değildir; bu nedenle iç organlardan gelen bir ağrı uyarısı yalnızca genel olarak lokalize edilebilir. İkincisi, karın ve göğüs boşluğu içindeki organlardan gelen ağrı uyarıları, iki yolla merkezi sinir sistemine iletilir: *gerçek viseral yol ve paryetal yol.* Gerçek viseral ağrı, otonom sinir demeti içindeki ağrı duyu yollarıyla iletilir, bu ağrı genellikle vücudun ağrıyan organdan çok uzakta bulunan bir yüzeyel alanında ağrı hissi verecek biçimde *yansıyan* ağrı olarak algılanır. Tersine, paryetal duyular, paryetal periton, plevra ya da perikarddan kaynaklanan lokal spinal sinirlerle *doğrudan* iletilir; bu nedenle bu duyular *doğrudan ağrılı bölge üzerinde lokalize edilebilir.*

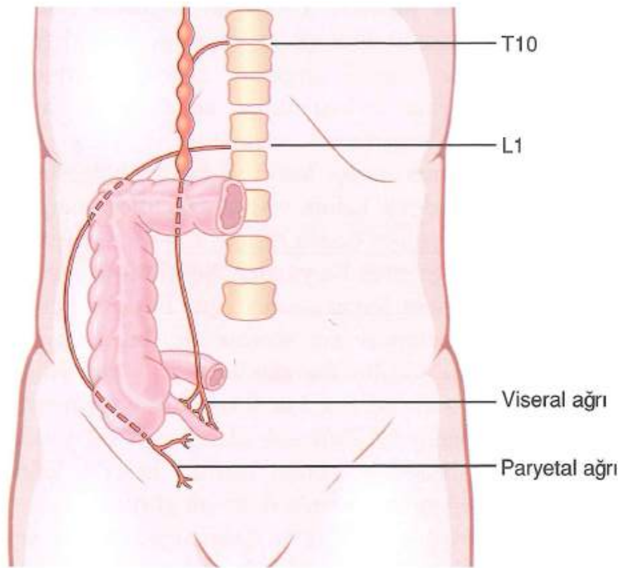
Viseral Yollarla İletilen Yansıyan Ağrının Lokalizasyonu. Bir viseral ağrı vücut yüzeyine yansıdığında birey genellikle viseral organın ağrıyı embriyonik dönemde oluşurken köken aldığı, ancak artık komşu olmayabileceği dermatomal segmentte lokalize eder. Örneğin kalp, toraksın üst kısmı ve boyun bölgesinden köken alır, bu nedenle kalbin viseral ağrı lifleri sempatik duysal sinirlerle yukarı doğru taşınır, C3-T5 segmentleri arasında omuriliğe girer. Bu yüzden, **Şekil 49-6**'da gösterildiği gibi, kalpten kaynaklanan ağrı, boynun yanına, omuz üzerine, pektoral kas üzerine, koldan aşağıya ve sternum üzerine yayılır. Bu alanlar, vücut yüzeyinden somatik duysal sinir lifleri C3 ile T5 omurilik segmentine giriş yapan bölgelerdir. Daha sık olarak ağrı sağ yandan çok sol yanda hissedilir, çünkü koroner hastalık kalbin sol tarafında sağ yanına oranla daha sık görülür.

Mide, embriyoda yedinci ile dokuzuncu torasik segmentten gelişir. Bu nedenle midede ortaya çıkan bir ağrı, göbek üzerinde anteriyor epigastriyuma yansır. Bu bölge yedinci ile dokuzuncu torasik segmentler arasındaki vücut yüzeyinden gelen somatik duyuların da omuriliğe girdiği bölgedir. **Şekil 49-6**'da organlardan diğer yüzeyel vücut bölgelerine yansıyan ağrıların yerleri gösterilmektedir. Bu dağılım, genellikle ilgili organların köken aldıkları embriyo alanlarıyla bağlantılıdır.

Abdominal ve Torasik Ağrı İletisi İçin Paryetal Yol. Organlardan kaynaklanan ağrı genellikle vücutta iki yüzeyel alanda lokalize edilir; çünkü ağrı bir yandan yansıyan viseral yolla, diğer yandan doğrudan paryetal yolla iletilir. **Şekil 49-7**'de inflamasyonlu bir appendiksten ikili ağrı iletisi gösterilmektedir. Ağrı uyarıları



Şekil 49-6. Farklı viseral organlardan yansıyan ağrının, deri yüzeyinde hissedildiği bölgeler



Şekil 49-7. Apendiksten gelen ağrı sinyallerinin viseral ve paryetal iletimi.

öncelikle apendiksten sempatik sinir demetleri içinde bulunan viseral ağrı lifleriyle omurilikte T10 ya da T11 düzeyine iletilir. Bu ağrı göbek çevresine yansır ve sızılı, kramp tipi bir ağrıya neden olur. Ağrı sinyalleri ayrıca inflamasyonlu apendiksin üzerini saran ya da ona komşu olan ve karın duvarına yapışık durumdaki paryetal peritondan da kaynaklanır. Bu uyarılar irite olan peritondan başlar ve abdomenin sağ alt kadranında keskin bir ağrıya neden olur.

Ağrı ve Diğer Somatik Duyularla İlgili Bazı Klinik Anormallikler

Hiperaljezi—Ağrıya Karşı Aşırı Duyarlık

Bir ağrı siniri yolu, bazen aşırı derecede uyarılabilirlik kazanır, bu da *hiperaljezi* denilen durumu oluşturur. Hiperaljezinin olası nedenleri arasında (1) ağrı reseptörlerinin aşırı duyarlığı *(primer hiperaljezi* adını alır) ve (2) duysal iletinin kolaylaşması *(sekonder hiperaljezi)* bulunur.

Primer hiperaljeziye bir örnek, güneş yanığı olan derinin aşırı duyarlı hale gelmesidir. Derideki ağrı sinir uçlarının olasılıkla histamin, prostaglandin ve diğer maddelerin yanık sonucu lokal dokuda birikmesiyle duyarlaşmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Sekonder hiperaljezinin nedeni, genellikle talamus ya da omurilikteki lezyonlardır. Bu lezyonların bazıları aşağıda tartışılacaktır.

Herpes Zoster (Zona)

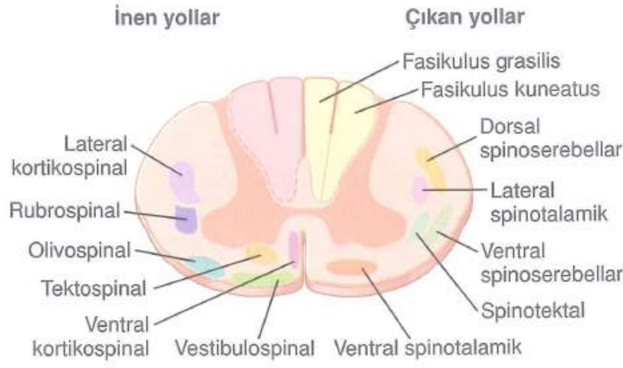
Herpesvirüs nadiren bir dorsal kök gangliyonunu enfekte eder. Bu enfeksiyon bu kök gangliyonun bağlı olduğu dermatomda şiddetli ağrıya neden olur. Vücudun yarısında kuşak biçiminde ağrıya neden olur. Bu hastalığa *herpes zoster* ya da "zona"denir. Dermatom bölgesindeki deride sıklıkla deride döküntüler ortaya çıkar.

Ağrının nedeni, muhtemelen dorsal kök gangliyonundaki ağrı nöron hücrelerinin virüsle enfekte olmasıdır. Ağrıya yol açmasının yanı sıra virüs, nöronal sitoplazmik akımla periferik aksondan deriye doğru taşınır. Bu bölgede virüs, birkaç gün boyunca kızarıklık ve veziküllerin oluşmasına ve sonraki birkaç gün içinde de bu veziküllerin kabuk bağlayıp dökülmesine yol açar. Bütün bu olaylar enfekte arka kökün inerve ettiği dermatom alanı içinde gerçekleşir.

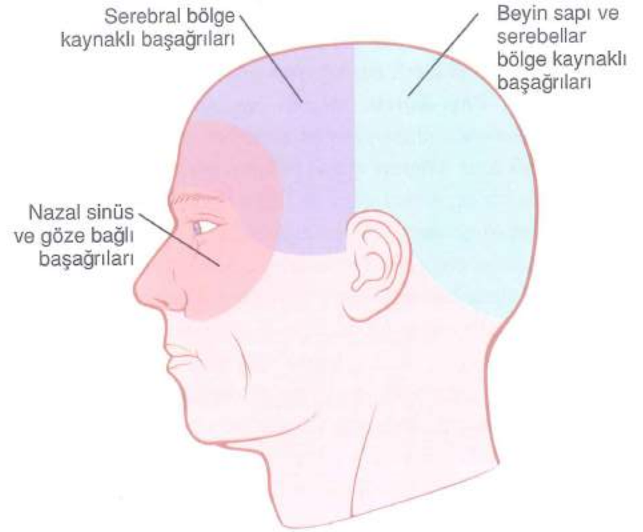
Ağrılı Tik (Tic Douloureux)

Bazı bireylerde beşinci ya da dokuzuncu sinirin duysal olarak kapsadığı alan içinde (ya da bu alanın bir bölgesinde), yüzün bir yarısında bıçak saplanır gibi veya delici bir ağrı görülür. Bu olguya *ağrılı tik ya da trigeminal nevralji ya da glossofaringeal nevralji* denir. Ağrı, aniden bir elektrik çarpması gibi hissedilir, yalnızca birkaç saniye sürebilir ya da sürekli olabilir. Genellikle yüzün yüzeyinde, ağız içinde ya da boğazın iç yüzündeki, aşırı derece duyarlaşmış bir alanda bulunan tetiklenme bölgesinden başlar- hemen her zaman başlatan uyarı, bir ağrılı uyarandan çok, mekanosensitif bir uyarandır. Örneğin hasta bir lokmayı yutarken, besinin tonsillere değmesi sonucu beşinci sinirin mandibüler bölümünde bıçak saplanır gibi bir ağrı ortaya çıkar.

Ağrılı tik ağrısı, genellikle aşırı duyarlı alana giden periferik sinirlerin cerrahi olarak kesilmesiyle engellenebilir. Beşinci sinirin duysal bölümü, genellikle kranyumun dışına çıkar çıkmaz kesilir. Bu bölgede, beşinci sinirin motor ve duysal lifleri birbirinden ayrılır, böylece birçok çene hareketinin yapılması için gerekli olan motor bölümler korunurken, duysal bileşenler haraplanır. Bu operasyon, yüzün bir yarısını anestetik durumda bırakır, bu kimi zaman sıkıntı yaratır. Ayrıca bazen operasyon başarısız olur, bu da ağrıya neden olan lezyonun periferik sinirlerde değil, beyin sapındaki duysal çekirdeklerde olabileceğini düşündürür.



Şekil 49-8. Omuriliğin enine kesiti, sağda temel çıkan yollar, solda temel inen yollar gösterilmiştir.



Şekil 49-9. Farklı nedenlerden kaynaklanan başağrısı bölgeleri.

Brown-Sequard Sendromu

Eğer omurilik tamamen kesilirse, kesi bölgesinin altında kalan bütün duysal ve motor işlevler engellenir, ancak omurilik yalnızca tek tarafta kesilirse, *Brown-Sequard sendromu* ortaya çıkar. Böyle bir kesinin etkileri, **Şekil 49-8**'de görülen omurilik liflerinin anatomik yerleşim bilgilerine dayalı olarak tahmin edilebilir. Böyle bir yarı kesi sonucu, kesinin altında kalan bütün bölgelerde motor işlev kaybı ortaya çıkar. Öte yandan kesi tarafında sadece bazı duyu modaliteleri kaybolabilir, diğer duyu modaliteleri ise kesinin karşı tarafında kaybolur. Ağrı, ısı ve soğuk duyuları – spinotalamik duyu yollarıyla taşınan duyular- kesinin altında kalan 2 ile 6 dermatom segmenti boyunca, *kesinin karşı vücut bölgesinde* kaybolur. Aksine, dorsal ve dorsolateral kolonlarla taşınan duyular- kinestetik ve pozisyon duyuları, vibrasyon duyusu, ince lokalizasyon ve iki noktanın ayırt edilmesi- kesi altında kalan dermatomlarda, *kesiyle aynı yöndeki vücut bölgesinde* kaybolur. İnce "hafif dokunma" duyusu kesi tarafındaki bölgede kaybolur; çünkü hafif dokunma, temel olarak dorsal kolon tarafından taşınır ve kesi bu iletiyi de engeller. Dorsal kolon içindeki lifler, medulla düzeyine yükselinceye dek karşı tarafa geçmezler. İyi lokalize edilemeyen "kaba dokunma" duyusu korunur, çünkü iletisinin bir bölümü karşı taraftaki spinotalamik yolla sağlanır.

Baş Ağrısı

Baş ağrısı başın içindeki derin yapılardan yüzeye yansıyan bir ağrı türüdür. Baş ağrısı türlerinden bazıları intrakranyal nedenlere bağlıdır, bazıları ise nazal sinüsler gibi kranyum dışı yapılardan kaynaklanır.

İntrakranyal Kökenli Baş Ağrıları

Kafatası İçinde Ağrıya Duyarlı Alanlar. Beyin dokusunun kendisi hemen hemen tamamen ağrıya karşı duyarsızdır. Serebral korteksin duysal alanlarının elektrikle uyarılması, hatta kesilmesi, nadiren ağrı duyusuna yol açar. Bunun yerine elektrikle uyarılan bölgede temsil edilen vücut alanında karıncalanma tipi parestezilere neden olur. Bu nedenle, baş ağrısında hissedilen ağrıların büyük bir bölümü beyinin kendisindeki hasardan kaynaklanmaz.

Buna karşılık, *beyin çevresindeki venöz sinüslerin* çekilmesi, *tentoryumun hasar görmesi* ya da *beyin tabanındaki duranın gerilmesi*, baş ağrısı olarak algılanan şiddetli ağrıya yol açabilir. Ayrıca *meninkslerdeki kan damarlarının* travmatize edilmesi, ezilmesi ya da gerilmesi de baş ağrısına neden olur. Orta meningeal arter özellikle duyarlı bir yapıdır, Nöroşirürji uzmanları beyinde bu bölgede ameliyat yaparken bu artere özel olarak lokal anesteziklerle anestezi uygularlar.

İntrakranyal Baş Ağrısının Yansıdığı Baş Bölgeleri. Kafatası içinde tertoryumun üzerinde kalan bölgelerdeki, tentoryumun kendisinin üst yüzeyini de kapsayan alanda ağrı reseptörlerinin uyarılması, beşinci kafa çiftinin serebral bölümünde ağrı uyaranlarını başlatır, **Şekil 49-9**'da gösterildiği gibi, başın ön yarısında, beşinci sinirin somatik duysal sinir bölümüyle bağlantılı olan yüzey alanda hissedilir.

Buna karşılık, tentoryumun altında kalan merkezi sinir sistemi yapılarından kaynaklanan ağrı uyaranları, glossofarengeal sinir, vagus siniri ve ikinci kranyal sinirle taşınır. Bu sinirler aynı zamanda kulağın önü, arkası ve üzerindeki baş derisinin duyularını da taşırlar. Subtentoryal ağrı uyarıları, başın arka tarafına yansıyan "oksipital baş ağrısına" neden olurlar.

İntrakranyal Baş Ağrısı Tipleri

Menenjite Bağlı Baş Ağrısı. En şiddetli baş ağrılarından biri, bütün meninkslerde şiddetli inflamasyona neden olan menenjite bağlı baş ağrısıdır. Duranın duyarlı alanları ve venöz sinüslerin çevresinde de inflamasyon oluşur. Bu yoğun harabiyet, bütün başa, yansıyan şiddetli bir baş ağrısına yol açar.

Beyin Omurilik Sıvısı Basıncının Azalmasına Bağlı Baş Ağrısı. Omurilik kanalından 20 ml kadar az bir miktarda sıvının alınması, özellikle birey ayakta duruyorsa, sıklıkla şiddetli baş ağrısına yol açar. Bu miktarda sıvının alınması, normalde bu sıvı tarafından desteklenen beyinin yüzen bölümlerinin hareket etmesine neden olur. Beyinin

ağırlığı dural yüzeylerde gerilmeye ve şekil değişikliklerine yol açar, bu da şiddetli baş ağrısına neden olur.

Migren Baş Ağrısı. Migren baş ağrısı, mekanizması henüz tam olarak bilinmeyen anormal bir vasküler fenomenden kaynaklanır. Migren ağrısı, bulantı, görme alanında bazı bölgelerin kaybı, görsel aura ve diğer tipte duyu halüsinasyonlarının olduğu prodramal semptomlar ile başlar. Normalde bu semptomlar baş ağrısının başlangıcından 30 dakika ile bir saat kadar önce başlar. Migren ağrısını açıklayacak herhangi bir teori, prodromal semptomları da açıklamalıdır.

Migren baş ağrısını açıklamak için geliştirilen kuramlardan biri, uzun süreli duygu ya da gerilimin baş bölgesinde, beyine gidenleri de kapsamak üzere bazı arterlerde, refleks vazospazma yol açtığını öne sürmektedir. Vazospazm kuramsal olarak beyinin belli bölgelerinde iskemiye yol açar, bu da prodromal semptomlara neden olur. Yoğun iskemi sonucu damar duvarında bazı değişiklikler olur, olasılıkla düz kaslar kasılı kalmaları nedeniyle tükenir, kan damarları tamamen gevşer ve 24-48 saat boyunca böyle gevşek kalır. Damar içindeki kan basıncı nedeniyle, arterlerin duvarlarının aşırı derece gerildiği ve yoğun biçimde pulsasyon gösterdiği düşünülmektedir. Temporal arter gibi ekstrakranyal arterler de bu durumdan etkilenir. Bu gerilme ve pulsasyon, migren baş ağrısına yol açar. Migrenin nedenine ilişkin diğer kuramlar arasında kortikal depresyonun yayılması, psikolojik anormallikler ve serebral hücredışı sıvıda lokal potasyum düzeyinin artışının vazospazma yol açması yer alır.

Migren baş ağrısı için genetik bir yatkınlık da olabilir, çünkü olguların %65 ile 90'ında pozitif aile öyküsü vardır. Migren baş ağrısı kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür.

Alkolik Baş Ağrısı. Bir çok insanın deneyimlemiş olduğu gibi, aşırı alkol tüketimini izleyerek baş ağrısı oluşur. Alkolün, doğrudan toksik etkileri nedeniyle meninksleri irite ederek intrakranyal baş ağrısına yol açması olasıdır. Alkolün fazla miktarda alınmasından sonra "akşamdan kalma" olmanın nedenlerinden biri de, dehidratasyon olabilir; hidrasyon genellikle akşamdan kalmanın semptomlarını hafifletir ama baş ağrısını tümüyle engellemez.

Ekstrakranyal Tip Baş Ağrısı

Kas Spazmından Kaynaklanan Baş Ağrısı. Duygusal gerilim, baştaki bir çok kasta, özellikle oksiputa tutunan ense ve baş kaslarının spastik olmasına yol açar; bunun, baş ağrısının en sık nedenlerinden biri olduğu öne sürülmektedir. Spastik baş kaslarının ağrısının, başta yüzeyel bölgelere yansıdığı ve intrakranyal lezyonların oluşturduğu baş ağrısına benzer bir ağrı oluşturduğu düşünülmektedir.

Nazal ve Aksesuar Nazal Yapıların İritasyonundan Kaynaklanan Baş Ağrısı. Burundaki ve nazal sinüslerdeki müköz zarlar ağrıya karşı duyarlıdır ancak çok yoğun bir ağrı oluşturmazlar. Ancak enfeksiyonlar ya da diğer iritanlar, nazal yapılarda yaygın olarak uyarı oluşturduklarında, genellikle sumasyon gerçekleşir ve gözün arka tarafına yansıyan ağrı ortaya çıkar. **Şekil 49-9**'da gösterildiği gibi, frontal sinüs enfeksiyonunda ağrı, baş ve kafatasının frontal yüzeylerine yansır. Maksiller sinüsler gibi alt sinüslerde ağrı, yüzde hissedilebilir.

Gözdeki Bozukluklardan Kaynaklanan Baş Ağrısı. Gözde odaklanarak görüntüyü netleştirme güçlüğü yaşanması, gözün silyer kaslarının net görüntü sağlayabilmek için aşırı derecede kasılmasına yol açar. Bu kaslar çok küçüktür ama, tonik kasılmalarının göz arkasında ağrıya neden olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca gözü odaklamak için aşırı derecede gösterilen çaba, bazı yüz kaslarında ve ekstraoküler kaslarda refleks spazma yol açabilir, bu da baş ağrısının nedenlerinden biri olabilir.

Gözden kaynaklanan ikinci bir tür baş ağrısı, gün ışığına, özellikle ultraviyole ışığa aşırı derecede maruz kalındığında ortaya çıkar. Güneşe ya da ark lambasının ark ışığına birkaç saniye bakmak, 24-48 saat sürebilen baş ağrısına yol açabilir. Baş ağrısı kimi zaman konjoktivanın "aktinik" iritasyonundan da kaynaklanabilir, bu ağrı, başın yüzeyine ya da gözün arkasına yansır. Öte yandan güneşe ya da bir ark lambasına bakmak retinada yanıklara neden olabilir, bu da baş ağrısına yol açar.

TERMAL DUYULAR

TERMAL RESEPTÖRLER VE UYARILMALARI

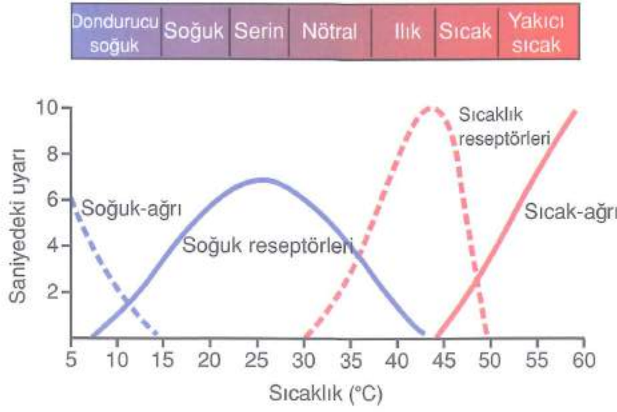
İnsanlar soğuk ve sıcağın farklı düzeylerini algılayabilirler, *dondurucu soğuk, soğuk, serin, nötral, ılık, sıcak* ve *yakıcı sıcak* düzeyleri ayırt edilebilir.

Sıcaklık düzeylerinin ayırt edilmesi, en azından üç tip duyu reseptörü ile sağlanır: soğuk reseptörleri, sıcaklık reseptörleri ve ağrı reseptörleri. Ağrı reseptörleri yalnızca çok sıcak ve çok soğukta uyarılır, soğuk ve sıcaklık reseptörleriyle birlikte uyarıldıklarında "dondurucu soğuk" ve "yakıcı sıcak" duyusunun oluşmasını sağlar.

Soğuk ve sıcaklık reseptörleri, derinin hemen altında, birbirinden ayrı tek tek *noktalar* halinde bulunurlar. Vücudun büyük bölümünde soğuk reseptörlerinin sayısı, sıcak reseptörlerinin sayısından 3 ile 10 kat kadar fazladır. Vücuttaki farklı bölgelerde soğuk reseptörlerinin sayısı, santimetrekare başına değişiklik gösterir, dudaklarda santimetrekare başına 15-25 soğuk reseptörü, parmaklarda 3-5 soğuk reseptörü bulunur, gövdenin bazı bölgelerinde ise santimetrekare başına 1'den az sayıda soğuk reseptörü düşer.

Psikolojik testler, ayrı bir sıcaklık sinir uçlarının varlığını oldukça kesin bir biçimde göstermektedir ama, bu reseptör tipi histolojik olarak ayırt edilememiştir. Yapı olarak serbest sinir uçları olduğu düşünülmektedir; zira sinyallerinin C tipi sinir lifleriyle yalnızca 0,4-2 m/sn hızla ilatilmektedir.

Farklı yapıda bir soğuk reseptörü tipi tanımlanmıştır. Bu yapı özel, küçük tipte Aδ tipi miyelinli sinir sonlanması olup birkaç kez dallara ayrılır ve dalların uçları bazal



Şekil 49-10. *Soğuk-ağrı lifinde, soğukluk lifinde, sıcaklık lifinde ve sıcak-ağrı lifinde* farklı deri sıcaklıklarında deşarj frekansları.

epidermal hücrelerin alt yüzeyinden dışarı doğru çıkar. Bu reseptörlerin sinyalleri Aδ tipi sinir lifleriyle yaklaşık 20 m/sn hızla iletilir. Soğuk duyusunun bir bölümünün C tipi sinir lifleriyle de iletildiğine inanılmaktadır, bu nedenle serbest sinir uçlarından bir bölümünün soğuk reseptörü olarak işlev yaptığı da düşünülmektedir.

Termal Reseptörlerin Uyarılması—Soğuk, Serin, Nötral, Ilık ve Sıcak Duyuları. **Şekil 49-10'da** dört sinir lifi üzerine farklı sıcaklıkların etkileri görülmektedir: (1) soğuk tarafından uyarılan ağrı lifi, (2) soğukluk lifi, (3) sıcaklık lifi ve (4) ısı tarafından uyarılan ağrı lifi. Bu liflerin farklı sıcaklık derecelerine farklı yanıtlar verdiklerine dikkat ediniz. Örneğin, çok soğuk bir bölgede, sadece soğuk-ağrı lifleri uyarılabilir, deri daha fazla soğutulduğunda, hatta gerçekten donduğunda, bu lifler uyarılamaz. Sıcaklık +10-15°C'ye çıktığında, soğuk-ağrı reseptörlerindeki uyarı kesilir, soğuk reseptörleri uyarılmaya başlar. Bu reseptörlerdeki uyarı 24°C'de doruğa çıkar ve 40°C'nin hemen altında uyarılar kesilir. 30°C'nin üzerinde sıcaklık reseptörleri uyarılmaya başlar, 49°C civarında uyarılar durur. Son olarak, 45°C'ye yakın düzeylerde sıcak-ağrı lifleri uyarılmaya başlar, paradoksal olarak bu sıcaklıklarda, olasılıkla soğuk reseptörü sonlanmalarının aşırı ısı nedeniyle haraplanmasına bağlı olarak bazı soğuk ağrı lifleri de uyarılır.

Şekil 49-10'a bakarak, bir bireyin, farklı tip reseptörlerin, belli bir sıcaklıkta farklı oranlarda uyarılması yoluyla, termal duyuyu farklı sıcaklık düzeylerinde hissettiği anlaşılabilir. Ayrıca aşırı sıcak ve aşırı soğuğun neden ağrılı olabileceği ve her iki aşırı ucun yeterince yoğun olduğunda neden aynı nitelikte bir duyuma neden olduğu anlaşılabilir - yani dondurucu soğuk ve yakıcı sıcak hemen hemen aynı duyguyu verir.

Sıcaklığın Yükselmesi ve Düşmesinin Uyarıcı Etkileri —Termal Reseptörlerin Adaptasyonu. Soğuk reseptörleri, sıcaklığın aniden büyük oranda düşmesi ile karşılaştıklarında, başlangıçta güçlü biçimde uyarılırlar, ancak bu uyarılar ilk birkaç saniye içinde hızla azalır, sonraki 30 dakika ve sonrasında uyarı ilerleyici şekilde ama daha yavaş olarak azalmaya devam eder. Başka bir deyişle, reseptör büyük ölçüde adapte olur ama hiçbir zaman yüzde yüz adapte olmaz.

Yani, termal duyular, sıcaklığın sabit durumuna yanıt verebilmelerinin yanı sıra *sıcaklıktaki değişikliklere* de yanıt verirler. Bu, bir bireyin derisi üzerinde sıcaklık aktif olarak düşürüldüğünde, derinin sıcaklığı, aynı soğukluk düzeyinde kaldığında hissettiğine oranla daha fazla soğuk hissettiği anlamına gelir. Buna karşılık, eğer sıcaklık aktif olarak yükseltilirse, aynı sıcaklığın sabit kaldığı duruma oranla birey daha ılık hisseder.

TERMAL RESEPTÖRLERİN UYARILMA MEKANİZMASI

Soğuk ve sıcaklık reseptörlerinin sıcaklıktaki değişimin metabolik hızlarında yol açtığı değişiklik aracılığı ile uyarıldığına inanılmaktadır. Sıcaklıktaki her 10°C'lik değişim, hücre içi kimyasal reaksiyonların hızını iki kattan fazla değiştirir. Diğer bir deyişle, termal algılama, olasılıkla bir sinir ucunda doğrudan soğuk ya da sıcağın fiziksel etkisinin değil, sinir sonlanmasında sıcaklık tarafından değişen kimyasal uyarının sonucudur.

Termal Duyuların Uzaysal Sumasyonu. Vücuttaki herhangi bir alanda soğuk ya da sıcaklık reseptörlerinin sayısı kısıtlı olduğu için, küçük bir deri alanı uyarıldığında, sıcaklığın derecelenmesi hakkında karar vermek güç olur. Oysa, geniş bir deri alanı aynı anda uyarıldığında tüm alandan başlayan uyarılar birleşir. Örneğin, vücudun bütün yüzeyi eş zamanlı olarak uyarılırsa, sıcaklıktaki 0,01°C'lik bir değişiklik bile algılanabilir. Tersine uyarılan alan sadece 1 cm^2 ise bundan 100 kat bir sıcaklık değişikliği bile sıklıkla algılanamaz.

TERMAL SİNYALLERİN SİNİR SİSTEMİNDE İLETİLMESİ

Genel olarak, termal sinyaller, ağrı sinyallerine paralel yallarla iletilirler. Omuriliğe girdikten sonra, *Lissauer* yolu içinde birkaç segment yukarı ya da aşağı yol alırlar ve ağrıda olduğu gibi arka boynuzların lamina I, II ve III'ü içinde sonlanırlar. Bir ya da daha fazla sayıda spinal nöron tarafından işlendikten sonra, sinyaller uzun, çıkıcı termal liflere geçerler. Bu lifler anterolateral duyu yollarıyla karşı yöne geçerler ve (1) beyin sapının retiküler alanlarında ve (2) talamusun ventrobazal kompleksinde sonlanırlar.

Az sayıda termal sinyal ventrobazal kompleksten serebral somatik duysal kortekse da iletilir. Mikroelektrot çalışmalarında, nadiren, kortikal somatik duyu alanı I'de bir nöronun, deride spesifik bir bölgedeki sıcaklık ya da soğuk duyusuyla doğrudan ilgili olduğu bulunmuştur. Öte yandan, insanda kortikal postsentral girusun tümüyle çıkarılması bile, sıcaklıktaki derecelendirme duyusunu azaltır ama tümüyle engellemez.

Kaynaklar

Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ: Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci 12:570, 2011.

Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans. Physiology (Bethesda) 23:371, 2008.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev 94:81, 2014.

Denk F, McMahon SB, Tracey I: Pain vulnerability: a neurobiological perspective. Nat Neurosci 17:192, 2014.

McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD: Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 300:R1278, 2011.

McKemy DD: Temperature sensing across species. Pflugers Arch 454:777, 2007.

Petho G, Reeh PW: Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. Physiol Rev 92:1699, 2012.

Piomelli D, Sasso O: Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. Nat Neurosci 17:164, 2014.

Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y: Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. Nat Neurosci 17:183, 2014.

Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. Physiol Rev 89:707, 2009.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 34:177, 2010.

Silberstein SD: Recent developments in migraine. Lancet 372:1369, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nat Rev Neurosci 9:255, 2008.

Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. Physiol Rev 94:265, 2014.

von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ: Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron 73:638, 2012.

Waxman SG, Zamponi GW: Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. Nat Neurosci 17:153, 2014.

Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ: Acid-sensing ion channels in pain and disease. Nat Rev Neurosci 14:461, 2013.

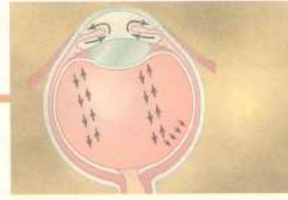
Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE: Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. Physiol Rev 92:193, 2012.



X

ÜNİTE

Sinir Sistemi: B. Özel Duyular



BÖLÜM 50

ÜNİTE X

Göz: I. Görme Optiği

OPTİĞİN FİZİKSEL İLKELERİ

Gözün optik sisteminin anlaşılabilmesi için ışık kırılmasının fiziksel özellikleri, odaklama, odak derinliği ve benzeri temel optik ilkelerle tanışık olmak gerekir. Bu nedenle, bu fiziksel ilkeler kısaca gözden geçirilmiş ve sonrasında göz optiği tartışılmıştır.

Işığın Kırılması

Saydam Bir Cismin Kırılma İndeksi. Işık ışınları havada yaklaşık 300.000 km/sn hızla ilerler ancak, saydam katı maddeler ve sıvılar içinde çok daha düşük hızla ilerlerler. Saydam bir cismin kırılma indeksi, ışığın havadaki hızının cisim içindeki hızına *oranıdır*. Havanın kırılma indeksi 1'dir. Dolayısıyla, eğer ışık belirli tipteki bir cam içinde 200.000 km/sn hızla ilerliyorsa, bu camın kırılma indeksi 300.000 bolü 200.000, yani 1,5 olarak hesaplanır.

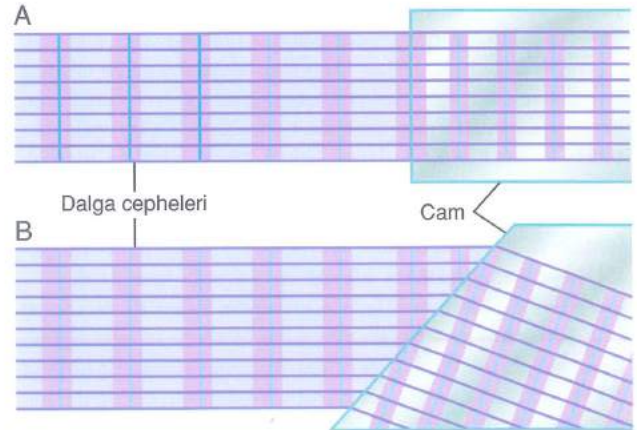
Birbirinden Farklı Kırılma İndekslerine Sahip İki Ortam Arasındaki Geçiş Yüzeyinde Işık Işınlarının Kırılması. Işık ışınları bir demet içinde ilerlerken (**Şekil 50-1*A***'da gösterildiği gibi) bu demet ile *dik* açı oluşturan bir yüzeye çarparlarsa, ışınlar yönlerinde herhangi bir sapma olmaksızın ikinci ortama girerler. Oluşan tek etki, ışığın hızında azalma ve çizimde dalga cepheleri arasındaki uzaklıkların kısalması şeklinde gösterilmiş olan dalga boyundaki kısalmadır.

Şekil 50-1*B*'de gösterildiği gibi, ışık ışınları açılı bir geçiş yüzeyinden geçerse, iki ortamın kırılma indeksleri birbirinden farklı olduğu durumlarda ışınlar bükülürler. Şekilde çizilmiş olan ışık ışınları, kırılma indeksi 1,00 olan havadan kırılma indeksi 1,50 olan bir cam bloğa girmektedir. Işık demeti açılı geçiş yüzeyine ilk çarptığında demetin alt kenarı, üst kenardan önce cama girer. Demetin cama giren alt kısmında bulunan dalga cepheleri 200.000 km/sn hızda ilerlerken, üst kısmında bulunan dalga cepheleri 300.000 km/sn hızla ilerlemeye devam eder. Ortaya çıkan bu hız farkı, dalga cephesinin üst kısmının alt kısım üzerine doğru hareket etmesine neden olur ve dalga cephesi dikey durumunu kaybederek sağa doğru açılanır. *Hareket eden ışığın yönü daima dalga cephesine dik* olacağından, ışık demeti de aşağı doğru bükülmüş olur.

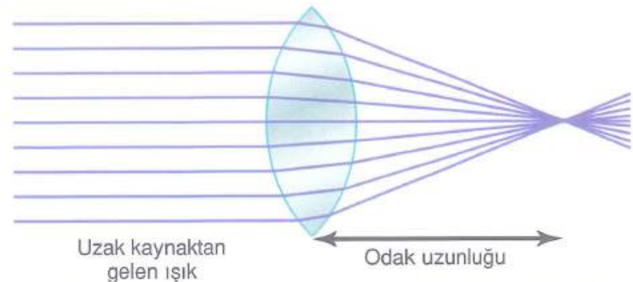
Işık ışınlarının açılı bir geçiş yüzeyindeki bu bükülmesi *kırılma* (*refraksiyon*) olarak adlandırılır. Kırılmanın derecesinin (1) iki saydam ortamın kırılma indekslerinin oranına ve (2) geçiş yüzeyi ile dalga cephesinin arasındaki eğimin açısına bağlı olarak arttığına dikkat ediniz.

Kırılma İlkelerinin Merceklere Uygulanması

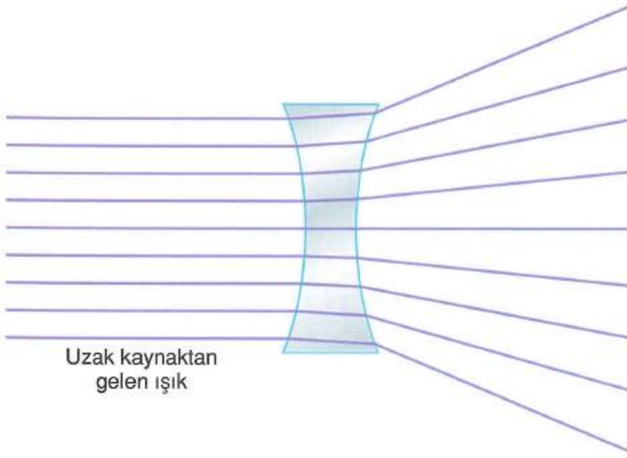
Dış Bükey (Konveks) Mercekler Işık Işınlarını Odaklar. **Şekil 50-2**, paralel ışık ışınlarının dış bükey bir merceğe girişini göstermektedir. Merceğin merkezinden geçen ışınlar mercek yüzeyine tam olarak dik açı ile çarptıklarından dolayı kırılmaya uğramadan mercekten geçerler. Buna karşın, merceğin her iki ucuna doğru ilerledikçe ışık ışınları giderek artan açılı bir geçiş yüzeyine çarparlar. Dış taraftaki ışınların giderek daha çok merkeze doğru büküldüğü duruma yakınsama (*konverjans*) adı verilir. Bükülmenin yarısı ışın merceğe girerken, yarısı da merceği diğer yüzeyinden terk ederken



Şekil 50-1. Işık ışınlarının, ışınlara (**A**) dik durumdaki ve (**B**) açı oluşturan cam yüzeylerine girmesi. Bu şekil, ışık dalgalarının aralarındaki uzaklığın cama girdikten sonra havadakinin üçte ikisine kadar azaldığını göstermektedir. Aynı zamanda açılı bir cam yüzeye giren ışık ışınlarının büküldüğü görülmektedir.



Şekil 50-2. Işık ışınlarının dışbükey (*konveks*) bir küresel merceğin her iki yüzeyinde bükülmesi. Şekil, paralel ışık ışınlarının bir *odak* noktasında odaklandığını göstermektedir.



Şekil 50-3. Işık ışınlarının içbükey (*konkav*) bir küresel merceğin her iki yüzeyinde bükülmesi. Şekil, paralel ışık ışınlarının ıraksandığını (diverjans) göstermektedir.

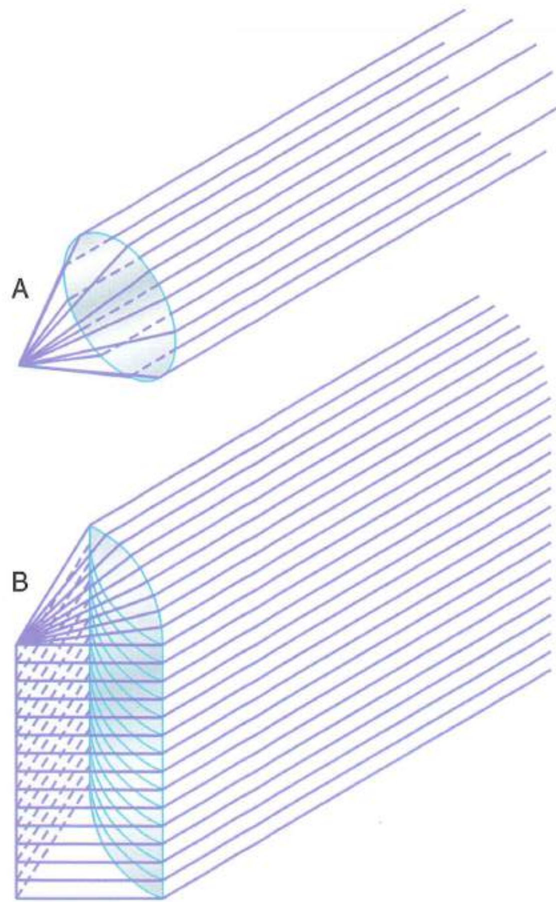
gerçekleşir. Mercek tam olarak uygun eğime sahip ise paralel ışınlar merceğin her bir kısmından geçerek tam olarak yeterli bir şekilde kırılacak ve *odak noktası* olarak adlandırılan tek bir noktadan geçecektir.

İç Bükey (Konkav) Mercekler Işık Işınlarını Iraksar (Diverjans). **Şekil 50-3**, iç bükey bir merceğin paralel ışık ışınları üzerine etkisini göstermektedir. Merceğin merkezine giren ışınlar, ışık demeti ile dik açı oluşturan bir yüzeye çarparlar ve bu nedenle kırılmaya uğramazlar. Merceğin kenarındaki ışınlar, merkeze gelen ışınlardan önce merceğe girer. Bu durum dış bükey mercekte meydana gelen etkinin tersidir ve çevredeki ışık ışınlarının merceğin merkezinden geçen ışınlardan ıraksanmasına neden olur. Dolayısıyla, dış bükey mercek ışık ışınlarını *yakınsarken* iç bükey mercek ışık ışınlarını *ıraksar*.

Silindirik Mercekler Işık Işınlarını Sadece Bir Düzlemde Bükerler-Küresel Merceklerle Karşılaştırma. **Şekil 50-4**, hem dış bükey *küresel* bir merceği, hem de dış bükey *silindirik* bir merceği göstermektedir. Silindirik merceğin ışık ışınlarını merceğin iki yanından bükülmeye uğrattığına, buna karşın üst ve alt uçlarından bükülmeye uğratmadığına dikkat ediniz ki, böyle bir durumda bükülme bir düzlemde meydana gelirken diğerinde olmaz. Böylece paralel ışık ışınları bir *odak çizgisine* doğru bükülürler. Bunun tersine, küresel merceklerden geçen ışınlar merceğin (her iki düzlemde) tüm kenarlarından kırılmaya uğradıklarından merkezdeki ışına doğru toplanarak bir *odak noktasına* gelirler.

Silindirik merceğin işlevi su dolu bir deney tüpü ile gösterilebilir. Test tüpü güneş ışığı demeti altında tutulur ve diğer tarafından bir kağıt parçası tüpe doğru yaklaştırılacak olursa, belli bir uzaklıkta ışık ışınlarının bir *odak çizgisine* geldiği görülecektir. Küresel merceğin işlevi ise sıradan bir büyüteç ile gösterilebilir. Böyle bir mercek güneş ışığı demeti altında tutulur ve diğer tarafından bir kağıt parçası merceğe doğru yaklaştırılacak olursa, ışık ışınları uygun bir uzaklıkta, ortak bir odak noktasına yönlenecektir.

İç bükey silindirik mercekler ışık ışınlarını sadece bir düzlemde *ıraksarken*, benzer biçimde *dış bükey* silindirik mercekler de ışık ışınlarını bir düzlemde *yakınsar*.



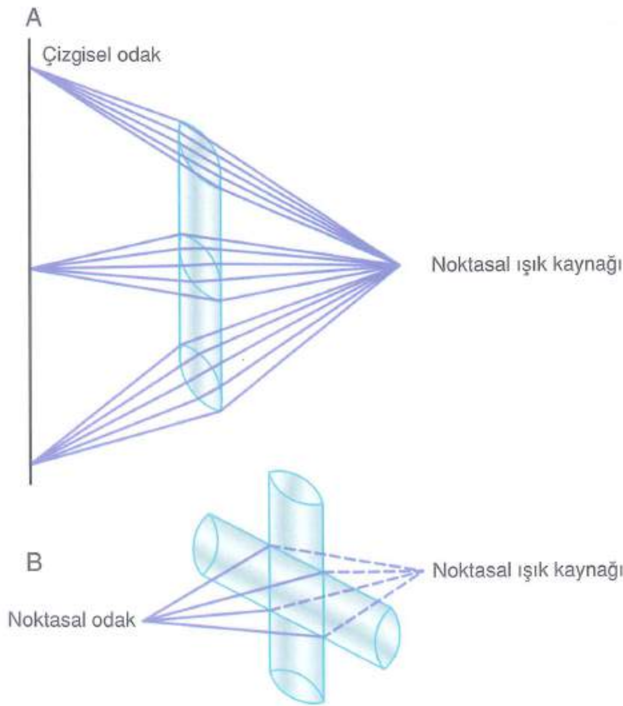
Şekil 50-4. A, Küresel dışbükey (konveks) mercekte paralel ışık ışınlarının nokta odağı. **B,** Silindirik dışbükey (konveks) mercekte paralel ışık ışınlarının çizgisel odağı.

İki Silindirik Merceğin Dik Açılı Olarak Birleşimi Bir Küresel Merceğe Eşdeğerdir. **Şekil 50-5*B***, diğeri ile dik açılarda yerleştirilmiş iki silindirik merceği göstermektedir. Dikey durumdaki silindirik mercek, merceğin iki yanından geçen ışık ışınlarını yakınsarken, yatay durumdaki silindirik mercek üst ve alt kısımdaki ışınları yakınsar. Böylece tüm ışınlar tek bir odak noktasına toplanır. Başka bir deyişle, *dik açı ile birbirine çapraz durumda yerleştirilmiş iki silindirik mercek, aynı kırılma gücüne sahip bir küresel mercek ile aynı işlevi yapar*.

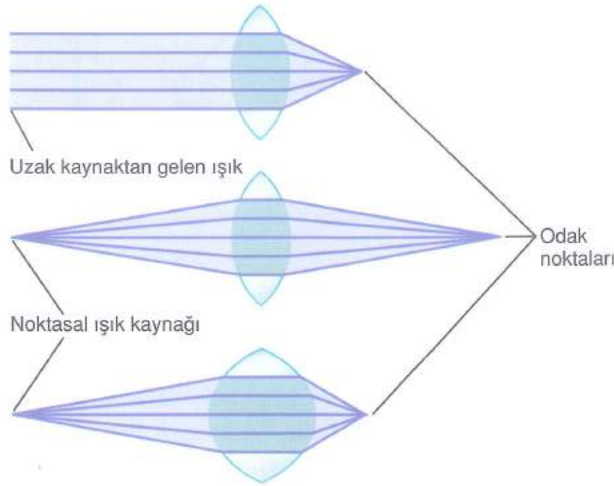
Bir Merceğin Odak Uzunluğu

Dış bükey bir merceğin *paralel* ışınları topladığı ortak odak noktasının merceğe olan uzaklığı, merceğin *odak uzunluğu* olarak adlandırılır. **Şekil 50-6**'nın üst kısmındaki çizim, paralel ışık ışınlarının bu odaklanmasını göstermektedir.

Ortadaki çizimde, ışığın kaynağı merceğin kendisinden çok uzakta olmayan noktasal bir kaynak olduğu için, dış bükey merceğe giren ışınlar paralel olarak değil, *ıraksayarak* merceğe ulaşmaktadır. Bu ışınlar kaynak noktasından uzaklaşarak ilerlediği için, çizimde de görülebileceği gibi paralel ışınlarla aynı uzaklığa odaklanmazlar. Başka bir deyişle, dış bükey bir merceğe ıraksayarak giren ışık ışınlarının merceğin diğer tarafında odaklanacağı uzaklık, merceğin paralel ışınlar için odak uzunluğundan daha uzun olacaktır.



Şekil 50-5. A, Noktasal bir kaynaktan gelen ışığın silindirik bir mercek tarafından çizgi üzerinde odaklanması. **B,** İki silindirik mercek birbirine dik açılarda yerleştirildiğinde, merceklerden birinin ışık ışınlarını bir düzlemde, diğerinin ise buna dik olan düzlemde yakınsadığı görülmektedir. Bu iki mercek birleştirildiğinde, tek bir küresel dış bükey merceğin sağlayacağı odak noktasına sahip olurlar.



Şekil 50-6. Bu şeklin üst kısmında yer alan iki merceğin odak uzunlukları aynıdır ancak, üstteki merceğe giren ışınlar paralel, ortadaki merceğe giren ışınlar ise saçılan özelliktedir. Paralel ışınlara karşın saçılan ışınların odak uzunluğu üzerindeki etkisi görülmektedir. En alttaki mercek ise, diğer ikisinden çok daha fazla kırma gücüne (yani çok daha kısa odak uzunluğuna) sahiptir. Bu da göstermektedir ki, merceğin gücü arttıkça odak uzunluğu kısalır.

Şekil 50-6'nın en alt çiziminde ise ıraksayan ışık ışınlarının şekildeki diğer iki mercekten çok daha büyük eğime sahip olan bir merceğe girdiği görülmektedir. Bu çizimdeki ışık ışınlarının odaklandığı nokta, en üstteki çizimde daha az eğimli merceğe paralel olarak giren ışınların odaklandığı nokta ile tam olarak aynı uzaklıktadır. Bu da göstermektedir ki, merceğin dış bükeylik derecesini değiştirerek, hem paralel hem de ıraksayan ışınlar bir mercekten aynı uzaklığa odaklanabilir.

Bir merceğin odak uzunluğu, noktasal ışık kaynağının uzaklığı ve odak uzaklığı arasındaki ilişki aşağıdaki formül ile ifade edilebilir:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

Formüldeki *f* merceğin paralel ışınlar için odak uzunluğunu, *a* noktasal ışık kaynağının merceğe uzaklığını, *b* merceğin diğer tarafındaki odak uzunluğunu ifade eder.

Dış Bükey (Konveks) Bir Mercek ile Görüntü Oluşumu

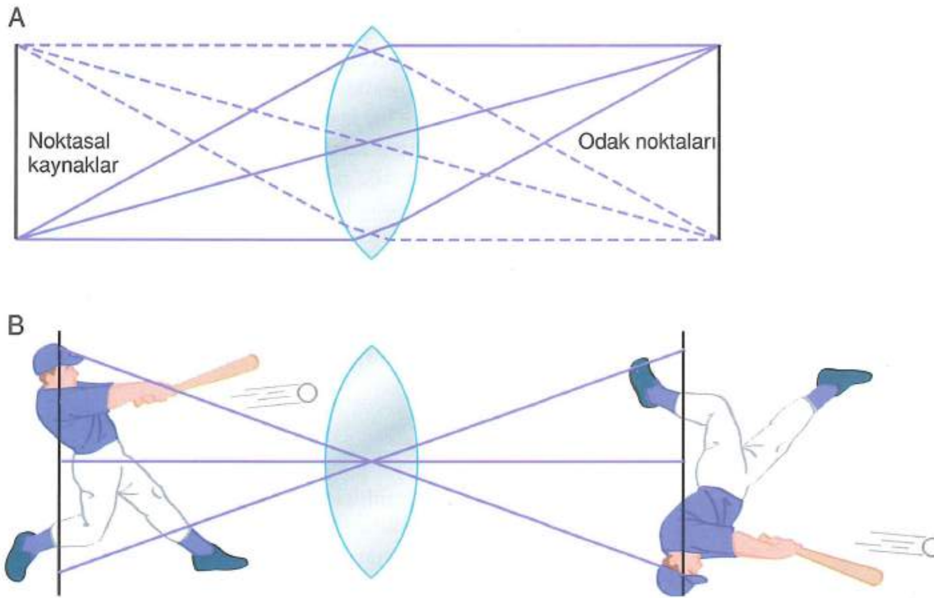
Şekil 50-7A'da, dış bükey bir mercek ile sol taraftaki iki noktasal ışık kaynağı gösterilmektedir. Dış bükey merceğin merkezinden geçen ışınlar her iki yönde kırılmaya uğramadığından, ışık kaynağının her bir noktasından çıkan ışınların merceğin diğer tarafında, *kaynak noktası ve merceğin merkezi ile aynı hat üzerinde bulunan bir odak noktasına* geldiği gösterilmiştir.

Merceğin önündeki herhangi bir nesne, gerçekte ışığın noktasal kaynaklarının bir birleşimidir. Bu noktalardan bazıları çok parlak, bazıları çok zayıf ve renkleri de birbirinden farklıdır. Nesne üzerindeki ışığın her bir noktasal kaynağı merceğin diğer tarafında mercek merkezi ile aynı hat üzerindeki farklı noktalar üzerinde odaklanır. **Şekil 50-7-*B***'de gösterildiği gibi, eğer merceğin odak uzunluğuna beyaz bir kağıt yerleştirilecek olursa, nesnenin görüntüsü görülebilir. Bununla birlikte, bu görüntü gerçek nesneye göre baş aşağı ve sağ ve sol yanları yer değiştirmiş durumda olacaktır. Fotoğraf makinelerinde görüntü film üzerine bu yöntemle odaklanır.

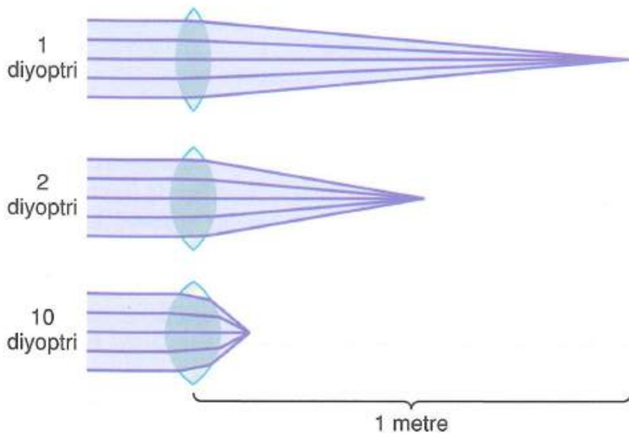
Bir Merceğin Kırma Gücünün Ölçülmesi-"Diyoptri"

Bir mercek ışık ışınlarını ne kadar çok bükülmeye uğratıyorsa "kırma gücü" o kadar fazladır. Bu kırma gücü *diyoptri* terimi ile ifade edilir. Bir dış bükey merceğin diyoptri cinsinden kırma gücü, 1 metrenin merceğin odak uzunluğuna bölünmesi ile bulunur. Böylece, **Şekil 50-8**'de gösterildiği gibi, paralel ışık ışınlarını merceğin 1 metre ilerisindeki bir odak noktasına yakınsayan bir küresel merceğin kırma gücü +1 diyoptridir. Eğer bir mercek paralel ışık ışınlarını +1 diyoptrilik bir merceğin büktüğünün iki katı kadar bükebiliyorsa, bu merceğin kırma gücü +2 diyoptridir ve ışık ışınları merceğin 0,5 metre ilerisindeki bir odak noktasında toplanırlar. Paralel ışık ışınlarını mercekten sadece 10 santimetre (0,10 metre) uzaklıktaki bir odak noktasında yakınsayabilen bir merceğin kırma gücü +10 diyoptridir.

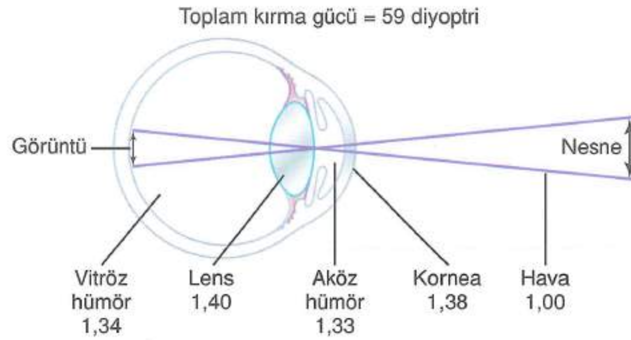
İç bükey mercekler ışık ışınlarını bir noktaya toplamak yerine ıraksadıkları için, kırma güçleri merceğin ötesindeki bir odak noktasına göre tanımlanamaz. Bununla birlikte eğer iç bükey bir mercek, 1 diyoptrilik dış bükey bir merceğin yakınsadığı ışık ışınlarını aynı oranda ıraksıyor ise -1 diyoptri



Şekil 50-7. A, İki noktasal ışık kaynağı, merceğin diğer tarafında iki ayrı noktada odaklanır. **B,** Dışbükey (*konveks*) silindirik bir mercek tarafından görüntünün oluşturulması.



Şekil 50-8. Mercek gücünün odak uzunluğuna etkisi.



Şekil 50-9. Bir fotoğraf makinası olarak göz. Rakamlar kırıcılık indekslerini ifade etmektedir.

kırma gücüne sahip kabul edilir. Benzer şekilde, ışınları +10 diyoptrilik bir merceğin yakınsadığı kadar ıraksayabilen bir iç bükey mercek -10 diyoptri gücünde kabul edilir.

İç bükey mercekler, dış bükey merceklerin kırma gücünü "nötralize" eder. Böylece, 1 diyoptrilik dış bükey merceğin hemen önüne 1 diyoptrilik iç bükey bir mercek yerleştirilmesi sıfır kırma gücüne sahip bir mercek sisteminin oluşmasına neden olur.

Silindirik merceklerin gücü, küresel merceklerin gücünün hesaplandığı yöntemle hesaplanır, ancak silindirik merceğin gücüne ilave olarak merceğin *ekseni* belirtilmelidir. Silindirik bir mercek paralel ışık ışınlarını mercekten 1 metre uzaklıktaki bir çizgiye odaklıyorsa +1 diyoptrilik bir güce sahiptir. Buna karşın iç bükey tipte bir silindirik mercek ışık ışınlarını +1 diyoptrilik bir silindirik merceğin yakınsadığı ölçüde ıraksıyor ise, -1 diyoptri güçtedir. Odak çizgisi yatay ise ekseni 0 derece, dikey ise 90 derecedir.

GÖZÜN OPTİĞİ

BİR FOTOĞRAF MAKİNESİ OLARAK GÖZ

Şekil 50-9'da gösterildiği gibi, göz optik olarak sıradan bir fotoğraf makinesi ile eşdeğerdir. Bir mercek sistemi, değişebilen bir açıklığı (pupilla) ve filme karşılık gelen bir retinası vardır. Gözün mercek sistemi dört kırıcı ara yüzeyden oluşmaktadır: (1) Hava ile korneanın ön yüzeyi arasındaki geçiş yüzeyi, (2) korneanın arka yüzeyi ile aköz humör arasındaki geçiş yüzeyi, (3) aköz humör ile göz merceğinin ön yüzü arasındaki geçiş yüzeyi ve (4) merceğin arka yüzü ile vitröz humör arasındaki geçiş yüzeyi. Bu ortamların iç indeksleri; hava için 1; kornea 1,38; aköz humör 1,33; şeffaf mercek (ortalama) 1,40; vitröz humör 1,34'dür.

Gözün Tüm Kırıcı Yüzeylerinin Tek Bir Mercek Olarak Değerlendirilmesi—"İndirgenmiş" Göz. Gözün

tüm kırıcı yüzeyleri cebirsel olarak toplanır ve tek bir mercek gibi kabul edilirse, normal bir gözün optiği basitleştirilerek şematik olarak "indirgenmiş göz" olarak gösterilebilir. Bu yöntem basit hesaplamalar için yararlıdır. Merceği uzak görüş için uyum sağlamış bir indirgenmiş gözde, retinanın 17 milimetre önünde 59 diyoptri kırma gücüne sahip tek bir kırıcı yüzey olduğu kabul edilir.

Gözün 59 diyoptrilik kırma gücünün yaklaşık üçte ikisi (göz merceği *değil*) korneanın ön yüzeyi tarafından sağlanır. Bu olgunun temel nedeni, korneanın kırılma indeksinin havanınkinden belirgin biçimde farklı olması, buna karşın göz merceğinin kırılma indeksinin humör aköz ve humör vitrözden büyük ölçüde farklı olmamasıdır.

Gözün içinde bulunan ve her iki tarafında sıvılarla çevrelenmiş olan merceğin toplam kırma gücü sadece 20 diyoptri civarındadır ki, bu da gözün toplam kırma gücünün yaklaşık üçte birini oluşturur. Ancak göz merceğinin asıl önemi, bölüm içinde daha sonra tartışılacağı gibi, beyinden gelen sinir sinyallerine yanıt olarak "akomodasyon" (uyum) sağlayarak *eğimini belirgin biçimde artırabilmesidir*.

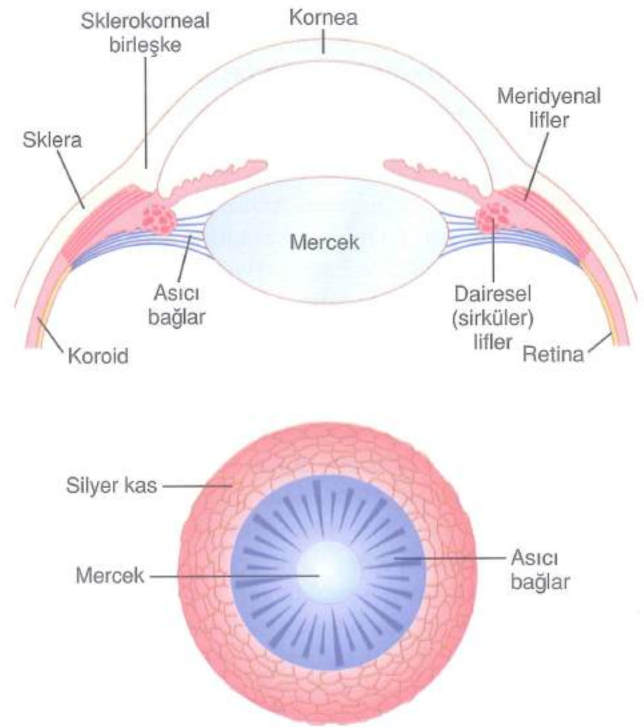
Retinada Bir Görüntünün Oluşumu. Cam bir merceğin kağıt üzerine bir görüntüyü odaklayabilmesine benzer biçimde, gözün mercek sistemi de görüntüyü retina üzerine odaklayabilir. Bu görüntü nesneye göre baş aşağı ve sağı ile solu yer değiştirmiş durumdadır. Bununla birlikte, beynimiz baş aşağı bir görüntüyü normal olarak değerlendirmek için eğitildiğinden, retinadaki baş aşağı pozisyona rağmen biz bu nesneleri normal olarak algılarız.

"AKOMODASYON" MEKANİZMASI

Çocuklarda göz merceğinin kırma gücü istemli olarak 20 diyoptriden 34 diyoptriye çıkabilir ki, bu da 14 diyoptrilik bir akomodasyona karşılık gelir. Bunu sağlamak için göz merceği hafifçe dış bükey olan şeklini çok daha fazla dış bükey duruma getirir.

Genç bir kişide göz merceği visköz ve proteinsi yapıda saydam bir sıvı ile dolu olan güçlü elastik bir kapsülden oluşur. Mercek, kapsülü üzerine hiç bir gerim uygulanmadan gevşek bir konumdayken, mercek kapsülünün elastik çekme gücüne bağlı olarak küresel bir biçim alma eğilimindedir. Ancak **Şekil 50-10**'da da görüldüğü gibi, merceğin çevresinde ışınsal (radyal) biçimde yerleşmiş olan yaklaşık 70 adet *asıcı bağ*, merceğin kenarlarını göz küresinin dış halkasına doğru çeker. Bu bağlar koroid tabaka ve retinanın ön sınırı ile bağlantılı olduğundan sürekli bir gerime sahiptir. Bağlar üzerindeki gerim normal koşullarda merceğin göreceli olarak yassı konumda kalmasına neden olur.

Diğer yandan, mercek bağlarının göz küresi ile yan bağlantılarını oluşturan *silyer kas*, *meridyen şeklindeki kaslar* ve *dairesel (sirküler) kaslar* olmak üzere iki tür kastan oluşur. Meridyen şeklindeki kas lifleri asıcı bağların kenar kısımlarından kornea-sklera birleşkesine doğru uzanır. Bu kas lifleri kasıldığı zaman mercek bağlarının perifer kısımlarını medyal yönde korneanın kenarlarına doğru çeker ve bu şekilde bağların mercek üzerinde yaptığı gerimi azaltır. Sirküler kas lifleri bağların her tarafını saracak şekilde düzenlenmiştir ve kasıldıkları zaman sfinkter benzeri bir etki ile bağların tutunduğu dairenin çapını küçültür ve bu durum da bağların mercek kapsülünü daha az çekmesine neden olur.



Şekil 50-10. Akomodasyon mekanizması (odaklama).

Böylelikle, silyer kasın içindeki her iki düz kas grubunun da kasılması, mercek kapsülünü tutan bağların gevşemesine ve mercek kapsülünün doğal elastik yapısından dolayı bir balon gibi daha küresel bir biçim almasına neden olur.

Akomodasyon Parasempatik Sinirler Tarafından Kontrol Edilir. Silyer kas hemen tümüyle parasempatik sinir sinyalleri tarafından kontrol edilir. Bu sinyaller Bölüm 52'de açıklandığı gibi, beyin sapındaki üçüncü sinir çekirdeğinden üçüncü kraniyal sinir aracılığıyla göze ulaştırılır. Parasempatik sinirlerin uyarılması silyer kasın her iki grubundaki liflerin kasılmasına ve mercek bağlarının gevşemesine, böylece merceğin daha kalın bir biçime gelerek kırma gücünü artırmasına neden olur. Bu artmış kırma gücü sayesinde, göz normalde zayıf kırma gücüne sahip olduğu yakın nesnelere de odaklanabilir. Bunun yanında, uzaktaki bir nesne göze doğru yaklaştıkça, bu nesneyi sürekli olarak odaklayabilmek için silyer kasa etki eden parasempatik uyarıların miktarı da giderek artmalıdır. (Sempatik uyarı silyer kasın gevşemesinde ilave bir etkiye sahiptir ancak bu etki o kadar zayıftır ki, normal akomodasyon mekanizmasında hemen hiç rolü yoktur.

Bu etkinin nörolojik temeli Bölüm 52'de tartışılmıştır.)

Presbiyopi—Merceğin Akomodasyon Yapamaması. Bir kişi yaşlandıkça, kısmen mercekteki proteinlerin ilerleyici denatürasyonundan dolayı, göz merceği genişler ve kalınlaşırken çok daha az esnek hale gelir. Merceğin şekil değiştirme yeteneği yaş ile azalır. Çocuklukta 14 diyoptri civarında olan merceğin akomodasyon gücü kişi 45 ila 50 yaşlarına geldiğinde 2 diyoptriye, 70 yaşlarında ise 0 diyoptriye kadar düşer. Bundan sonra, mercek neredeyse tamamen akomodasyon yapamaz bir durumda kalır ve bu durum *presbiyopi* olarak adlandırılır.

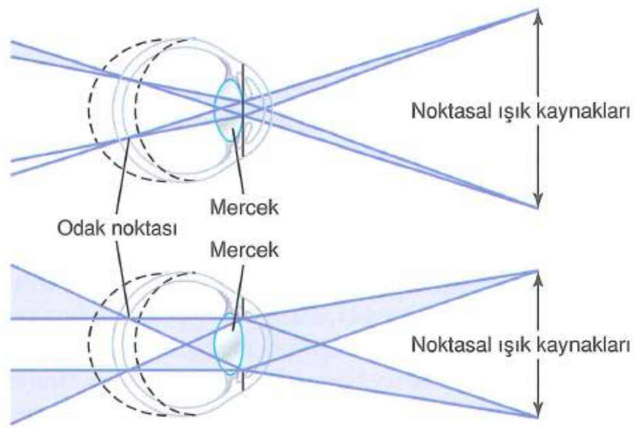
Bir kişi presbiyopi konumuna ulaştıktan sonra, her bir gözü neredeyse sabit bir uzaklığa kalıcı olarak odaklanır ve bu uzaklık her kişinin gözünün fiziksel özelliklerine göre değişir. Gözler bir daha yakın ve uzak görüş için akomodasyon yapamaz. Hem yakın hem de uzak mesafeleri net olarak görebilmek için yaşı ilerleyen kişilerin üst kısmı uzak görüş, alt kısmı ise yakın görüş (örneğin, okuma) için odaklamaya uygun bifokal mercekler kullanmaları gerekir.

PUPİLLA ÇAPI

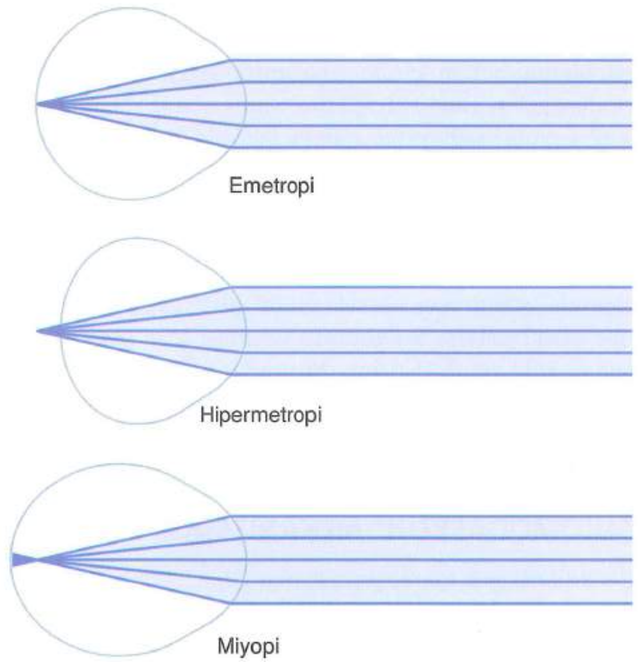
İrisin en önemli işlevi karanlıkta göze giren ışık miktarını artırmak, gün ışığında ise göze giren ışık miktarını azaltmaktır. Bu mekanizmayı kontrol eden refleksler Bölüm 52'de ele alınmıştır.

Göze pupilla aracılığıyla giren ışığın miktarı pupillanın *alanı* veya *çapının karesi* ile orantılıdır. İnsan gözünün pupilla çapı 1,5 milimetreye kadar küçülebilir veya 8 milimetreye kadar büyüyebilir. Pupilla açıklığındaki bu değişimin sonucu olarak göze giren ışık miktarı da 30 kat değişebilir.

Pupilla Çapının Azalması İle Mercek Sisteminin "Odak Derinliği" Artar. **Şekil 50-11**, pupilla açıklıklarının değişikliği dışında, tamamen aynı olan iki gözü göstermektedir. Üstteki gözde pupilla açıklığı daha küçük, alttaki gözde ise daha büyüktür. Bu iki gözün her birinin önünde pupilla açıklığından geçerek retinada odaklanan iki küçük noktasal ışık kaynağı bulunmaktadır. Sonuç olarak, normal şartlarda her iki gözde de retina iki ışık noktasını tam netlikte görmektedir. Bununla birlikte çizimlerde de görüleceği gibi, retina öne veya arkaya odak dışı bir konuma yer değiştirmiş ise, üstteki gözde her bir noktanın boyutları fazla değişmezken alttaki gözde her bir noktanın boyutları önemli ölçüde büyüyerek birer "bulanık daire" haline gelecektir. Başka bir ifadeyle, üstteki mercek sistemi alttakine göre çok daha büyük bir *odak derinliğine* sahiptir. Bir mercek sistemi büyük odak derinliğine sahipse, retina önemli ölçüde yer değiştirse veya merceğin gücü normalden önemli ölçüde sapsa bile görüntü netliği neredeyse hiç bozulmazken, mercek sistemi "sığ" bir derinliğe sahip ise retinanın odak düzleminden hafifçe kayması bile belirgin biçimde bulanık görüşe neden olur.



Şekil 50-11. Küçük (*üstte*) ve büyük (*altta*) pupilla açıklıklarının odak derinliğine etkisi.



Şekil 50-12. Paralel ışık ışınları emetrop gözde retinada odaklanırken, hipermetrop gözde retinanın arkasında, miyop gözde ise retinanın önünde odaklanır.

Olası en büyük odak derinliği, pupillanın en küçük olduğu durumdur. Bunun nedeni, çok küçük bir pupilla açıklığında bütün ışınların merceğin merkezinden geçmesi ve en merkezdeki ışınların daha önce açıklandığı gibi daima odakta olmasıdır.

GÖRME KESKİNLİĞİ

Kırma Kusurları

Emetropi (Normal Görüş). **Şekil 50-12**'de gösterildiği gibi, *uzak bir nesneden* gelen paralel ışık ışınları *silyer kas tamamen gevşek durumdayken* retina üzerinde odaklanabili-

yorsa göz normal veya "emetrop" olarak kabul edilir. Bunun anlamı, emetropik gözün silyer kas gevşek durumdayken tüm uzak nesneleri net olarak görmesidir. Buna karşın, daha yakın bir alandaki nesneyi odaklamak için gözün silyer kası kasılarak uygun derecelerde akomodasyon sağlamalıdır.

Hipermetropi (Uzak Görüşlülük). "Uzak görüşlülük" (*yakını görememe*) olarak da adlandırılan hipermetropi genellikle göz küresinin kısa olmasına veya nadiren de mercek sisteminin çok zayıf olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. **Şekil 50-12**'de orta kısımda görüldüğü gibi, böyle bir durumda paralel ışık ışınları retinaya ulaştıkları zaman gevşek durumdaki mercek sistemi tarafından yeterli ölçüde bükülmemişlerdir. Bu anormal durumu düzeltmek için silyer kas kasılarak merceğin gücünü artırmak zorundadır. Uzak görüşlü bir kişi bu şekilde akomodasyon mekanizmasını kullanarak uzaktaki nesneleri retina üzerinde odaklayabilir. Kişi eğer uzaktaki nesnelere uyum sağlamak için silyer kas gücünün sadece küçük bir miktarını kullanıyor ise, silyer kas kendi kasılma gücünün sınırına ulaşıncaya kadar göze giderek daha yaklaşan cisimler tam olarak odaklanabilir. İleri yaşlarda mercek "presbiyopik" duruma geldiğinde, uzak görüşlü bir kişi çok daha az yakındaki nesneleri, hatta uzak olanları bile odaklayacak kadar yeterli akomodasyon yapamaz.

Miyopi (Yakın Görüşlülük). Miyopi veya "yakın görüşlülük" (*uzağı görememe*) durumunda **Şekil 50-12**'de alt bölümde gösterildiği gibi, silyer kas tamamen gevşek durumdayken uzak nesnelerden gelen ışık ışınları retinanın önünde odaklanır. Bu durum genellikle göz küresinin uzamasına bağlıdır, ancak gözün mercek sisteminin çok fazla kırma gücüne sahip olması sonucunda da ortaya çıkabilir.

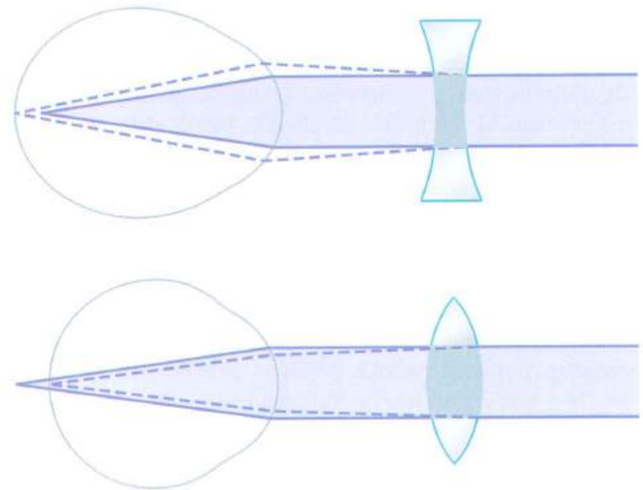
Silyer kas tamamen gevşek durumdayken merceğin var olan kırma gücünü daha da azaltacak bir mekanizma bulunmamaktadır. Miyopisi olan bir kişinin uzak nesneleri retinada odaklayabilmesinin yolu yoktur. Bununla birlikte, nesne kişinin gözüne yaklaştıkça sonuçta görüntüsünün odaklanabileceği kadar yakın bir mesafeye gelir. Bundan sonra nesne göze yaklaşmaya devam ederse kişi akomodasyon mekanizmasını kullanarak görüntüyü odak noktasında tutabilir. Miyopisi olan bir kişinin net görüş için sınırlanmış bir "uzak noktası" vardır.

Miyopi ve Hipermetropinin Mercek Kullanılarak Düzeltilmesi. *Miyop*ide olduğu gibi gözün kırıcı yüzeyleri çok fazla kırma gücüne sahipse, bu durum gözün önüne konulan ve ışınları ıraksayan bir içbükey küresel mercek ile düzeltilebilir. Böyle bir düzeltme **Şekil 49-13**'de üst çizimde gösterilmiştir.

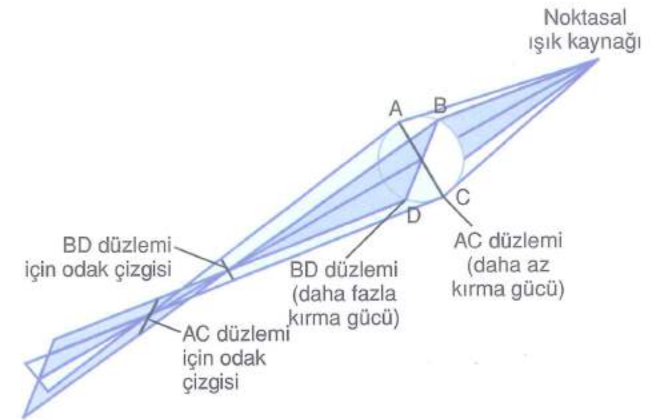
Bunun tersine, -zayıf bir mercek sistemine sahip olan- *hipermetropi*li bir kişide anormal görüş, gözün önüne konulan ve daha fazla kırma gücü sağlayan dışbükey bir mercek ile düzeltilebilir. Bu düzeltme **Şekil 50-13**'de alt çizimde gösterilmiştir.

Net bir görüş için gerekli iç bükey veya dış bükey merceklerin kırma gücü genellikle kişi tarafından "deneme yanılma" yöntemi ile belirlenir. Öncelikle güçlü bir mercek denendikten sonra daha güçlü veya daha zayıf mercekler denenerek en iyi görme keskinliği bulunur.

Astigmatizm. Gözün, görüntüyü bir düzlemde odaklarken, buna dik olan düzlemde farklı bir uzaklıkta odakladığı kırma kusuru, astigmatizm olarak adlandırılır. Bu durum genellikle gözün bir düzlemindeki kornea eğriliğinin çok



Şekil 50-13. Miyopinin içbükey mercek ile (*üstte*), hipermetropinin dışbükey mercek ile (*altta*) düzeltilmesi



Şekil 50-14. Astigmatizmde ışık ışınları bir odak düzleminde (*AC düzlemi*) belli bir odak uzunluğunda odaklanırken, buna dik açılı düzlemde (*BD düzlemi*) başka bir odak uzunluğunda odaklanırlar.

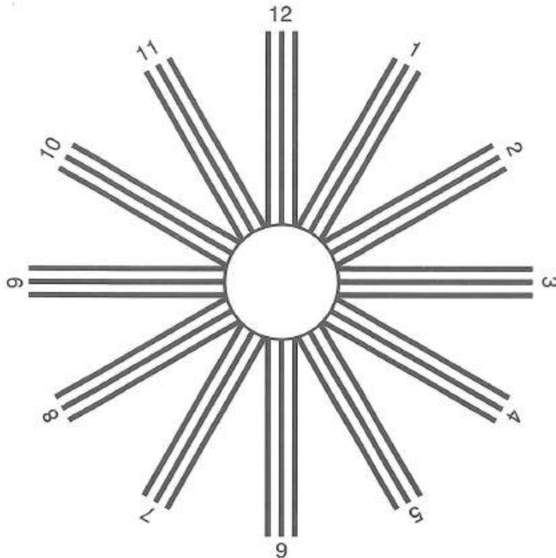
daha fazla olması sonucunda ortaya çıkar. Gelen ışığa karşı yan yatmış bir yumurta gibi olan mercek yüzeyi, astigmatik bir merceğe örnek olarak gösterilebilir. Yumurtanın uzun ekseni boyunca olan eğrilik, kısa ekseni boyunca olan eğrilik kadar büyük değildir.

Astigmatik bir merceğin bir ekseni boyunca olan eğrilik diğer ekseni boyunca olan eğrilikten daha az olduğundan, bir düzlemde merceğin kenar kısımlarına çarpan ışınlar, diğer düzlemde kenar kısımlara çarpan ışınlar kadar bükülmez. Bu durum, **Şekil 50-14**'de bir noktasal kaynaktan çıkan ve eğriliği iki eksende farklı olan dikdörtgenimsi astigmatik bir mercekten geçen ışınlarla gösterilmiştir. BD düzlemi olarak belirtilen dikey düzlemdeki eğriliğin yatay düzlemdeki eğrilikten daha fazla olmasından dolayı astigmatik mercekten geçen ışık ışınları dikey düzlemde daha fazla kırılırlar. Bunun tersine, AC düzlemi olarak belirtilen yatay düzlemdeki ışık ışınları dikey BD düzlemindeki ışık ışınları kadar çok bükülmez. Astigmatik bir mercekten geçen ışınların bir düzleminden geçen kısmının, diğer düzleminden geçen kısmının oldukça önünde odaklandığından, bu ışınların ortak bir odak noktasında toplanmayacağı açıktır.

Astigmatizmde iki düzlemin her biri için farklı derecelerde akomodasyon gerektiğinden, gözün akomodasyon gücü astigmatizmi hiç bir zaman düzeltemez, çünkü akomodasyon sırasında göz merceğinin eğimi her iki düzlemde yaklaşık eşit düzeyde değişir. Böylece, astigmatizmi olan bir kişi gözlük yardımı olmaksızın hiç bir zaman keskin bir görüşe sahip olamaz.

Astigmatizmin Silindirik Bir Mercek İle Düzeltilmesi. Astigmatik göz birbirine dik açıda yerleştirilmiş ve farklı güçlere sahip iki silindirik mercekten oluşmuş bir sistem olarak kabul edilebilir. Astigmatizmi düzeltmek için kullanılan alışılmış yöntem, astigmatik gözün iki düzleminden birindeki odaklanmayı düzelten bir küresel merceğin deneme yanılma yöntemi ile bulunmasıdır. Daha sonra ilave bir silindirik mercek diğer düzlemdeki geri kalan kusurun düzeltilmesi için kullanılır. Bunu yapabilmek için gerekli silindirik merceğin hem *ekseni*, hem de *gücü* belirlenmelidir.

Gözün mercek sisteminin anormal silindirik kısmının eksenini belirlemek için kullanılan birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerden biri, **Şekil 50-15**'te gösterildiği gibi paralel siyah çubukların kullanılmasıdır. Bu paralel çubuklardan bir kısmı dikey, bir kısmı yatay ve bir kısmı da dikey ve yatay eksenlere farklı açılar oluşturacak şekildedir. Astigmatik gözün önüne değişik küresel mercekler konulduktan sonra, paralel çubukların bir kısmında net odaklanmayı sağlayan ancak bu çubuklara dik açı yapan çubuklardaki bulanık görüntüyü düzeltemeyen güçte bir mercek bulunur. Bu bölümde daha önce tartışılan optiğin fiziksel ilkeleri ile ilgili kısımdan da hatırlanacağı gibi, optik sistemin *odak dışı eksenindeki* silindirik bileşeni, bulanık olan çubuklara paralel durumda olandır. Bu eksen bir kez bulunduktan sonra, muayeneyi yapan kişi, hasta birbiri ile kesişen tüm çubukları eşit netlikte görünceye kadar odak dışı eksenle paralel olan eksende giderek daha güçlü ve daha zayıf pozitif veya negatif *silindirik* mercekler dener. Bu işlem tamamlandıktan sonra muayeneyi yapan kişi, optisyeni uygun açıda hem küresel hem de silindirik düzeltme yapan özel bir merceğin hazırlanması için yönlendirir.



Şekil 50-15. Astigmatizm eksenini belirlemek için değişik açılardaki yerleşimlere sahip paralel siyah çubuklardan oluşan şekil.

Optik Bozuklukların Kontakt Lens Kullanılarak Düzeltilmesi. Korneanın ön yüzüne tam olarak oturan cam veya plastik kontakt lensler kullanılabilir. Kontakt lens ile gözün ön yüzeyi arasındaki boşluğu dolduran ince bir gözyaşı tabakası kontakt lensi yerinde tutar.

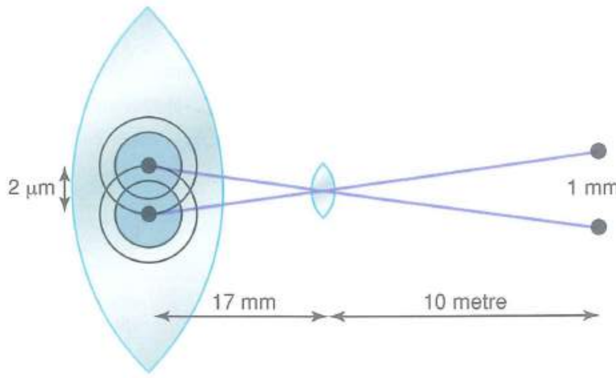
Kontakt lenslerin belirgin özelliği, normalde korneanın ön yüzeyinde meydana gelen kırılmayı neredeyse tamamen etkisiz hale getirmesidir. Bunun nedeni, kontakt lens ile kornea arasındaki gözyaşı tabakasının kornea ile hemen hemen eşit kırma indeksine sahip olması ve kontakt lens kullanımı ile kornea ön yüzeyinin gözün optik sistemindeki önemli rolünün ortadan kalkmasıdır. Bunun yerine, kontakt lensin dış yüzeyi başlıca rolü oynar. Böylece, kontakt lensin bu yüzeyinin kırıcılığı korneanın bilinen kırıcılığının yerine geçmiş olur. Bu durum özellikle düzensiz ve dışa doğru kabarık şekilli bir korneanın görüldüğü, *keratokonus* olarak adlandırılan durumdaki kişilerdeki kırma kusurları açısından önemlidir. Dışa doğru kabarık korneanın neden olduğu ileri derecede görme bozukluğu kontakt lens olmaksızın neredeyse hiç bir cam ile tatmin edici düzeyde düzeltilemezken, kontakt lens kullanıldığında korneanın kırıcılığı ortadan kaldırılır ve bunun yerini kontakt lensin dış yüzeyinin kırıcılığı alır.

Kontakt lensin daha birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında (1) lensin göz ile birlikte dönerek camların sağladığından daha geniş bir net görüş alanı sağlaması ve (2) gözün 1 santimetre kadar önüne konan merceklerin odaklamayı düzeltmesinin yanında görüntünün boyutunu da etkilemesine karşın, kontakt lensin kişinin gördüğü nesnelerin boyutu üzerinde çok küçük bir etkiye sahip olması sayılabilir.

Katarakt—Göz Merceğinde Opaklaşmış Alanlar. "Katarakt" özellikle yaşlı kişilerde yaygın olarak ortaya çıkan bir göz bozukluğudur. Mercekte bulutsu veya opak alan ya da alanlar bulunması katarakt olarak tanımlanır. Katarakt oluşumunun erken dönemlerinde bazı mercek liflerinin içindeki proteinler denatüre olurlar. Daha sonra bu proteinler koagüle olarak normal saydam protein liflerinin yerinde opak alanlar oluştururlar.

Katarakt nedeniyle ışık geçişi görmeyi büyük ölçüde bozacak şekilde azaldığında, merceğin cerrahi olarak çıkarılmasıyla durum düzeltilebilir. Mercek çıkarıldığında göz kırma gücünün büyük bölümünü kaybeder ve gözün önüne güçlü dış bükey bir mercek konulması gerekir ancak genellikle gözün içine, çıkarılan merceğin yerine plastik yapay bir mercek yerleştirilir.

Kuramsal olarak uzak bir noktasal kaynaktan gelen ışık retina üzerinde odaklandığı zaman sonsuz küçüklükte olacaktır. Ancak gözün mercek sistemi hiç bir zaman kusursuz olmadığından, gözün optik sisteminin en yüksek çözünürlüğünde bile böyle bir retinal alanının 11 mikrometrelik bir çapı olur. Bu alan **Şekil 50-16**'daki iki noktalı görüntüde gösterildiği gibi, merkezinde en parlak durumdayken kenarlarına doğru giderek artan biçimde gölgeli hale gelir.



Şekil 50-16. İki noktasal ışık kaynağı için en yüksek görme keskinliği.

Retinanın fovea bölgesindeki -görmenin en gelişmiş olduğu merkez kısmında bulunan- koni hücrelerinin ortalama çapı 1,5 mikrometre civarındadır ki bu büyüklük, ışık noktasının alanının yedide biri kadardır. Bununla birlikte, ışık noktasının alanı parlak bir merkeze ve gölgeli kenarlara sahip olduğundan, bir kişi retina üzerine merkezleri 2 mikrometre kadar ayrı düşen iki noktayı ayırt edebilir. Bu mesafe, foveadaki bir koni hücresinin genişliğinden sadece biraz daha fazladır. Noktaların böyle ayırt edilmesi **Şekil 50-16**'da gösterilmiştir.

İnsan gözünün iki noktasal ışık kaynağını ayırt etmek için normal görme keskinliği yaklaşık 25 saniyelik açıdır. Başka bir deyişle, iki ayrı noktadan gelerek göze çarpan ışık ışınları arasındaki açı en az 25 saniye ise genellikle bir nokta yerine iki nokta olarak fark edilebilir. Bu durum, normal görme keskinliğine sahip bir kişinin 10 metre uzaklıktaki iki noktasal kaynağa bakarken, bu noktalar birbirinden 1,5 ila 2 milimetre uzaklıkta olduğu takdirde bu noktaları birbirinden zorlukla ayırt edebileceği anlamına gelir.

Foveanın çapı 0,5 milimetreden (500 mikrometreden) daha küçüktür, bu da en yüksek görme keskinliğinin görme alanının 2 dereceden daha küçük bir bölgesinde gerçekleştiği anlamına gelir. Bu fovea alanının dışında görme keskinliği giderek daha zayıflar ve perifere yaklaştıkça 10 kattan fazla azalır. Bunun nedeni Bölüm 52'de tartışıldığı gibi, retinanın fovea dışındaki çevre kısımlarına gittikçe her bir optik sinir lifi ile giderek daha fazla sayıda koni ve basil hücresinin bağlantı yapmasıdır.

Görme Keskinliği Belirlenmesinin Klinik Yöntemi. Gözleri muayene etmek için kullanılan levha genellikle farklı büyüklükte harfler içerir ve muayene edilecek kişiden yaklaşık 6 metre uzağa yerleştirilir. Kişi bu uzaklıktan görmesi gereken boyuttaki harfleri tam olarak görebiliyorsa 20/20 görmeye sahip olarak tanımlanır ki bu, normal görmedir. Kişi yaklaşık 60 metre uzaklıktan görmesi gereken harfleri ancak 6 metreden görebiliyorsa bu kişinin 20/200 görüşe sahip olduğu söylenir. Başka bir deyişle görme keskinliğinin klinik yöntemle ifade edilmesi, iki uzaklığın oranını ifade eden matematiksel kesrin kullanılmasıdır. Bu aynı zamanda kişinin görme keskinliğinin, normal bir kişinin görme keskinliğine oranıdır.

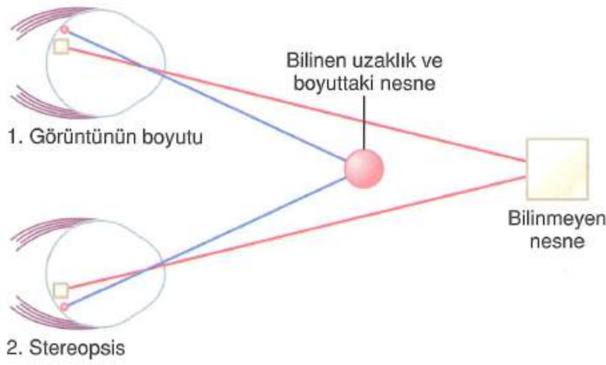
BİR NESNENİN GÖZDEN UZAKLIĞININ BELİRLENMESİ—"DERİNLİK ALGISI"

Bir kişi normalde uzaklığı başlıca üç şekilde algılar: (1) Bilinen nesnelerin görüntülerinin retina üzerindeki boyutları, (2) hareket eden paralaks olgusu ve (3) stereopsis olgusu. Uzaklığın belirlenmesi yeteneğine *derinlik algısı* denir.

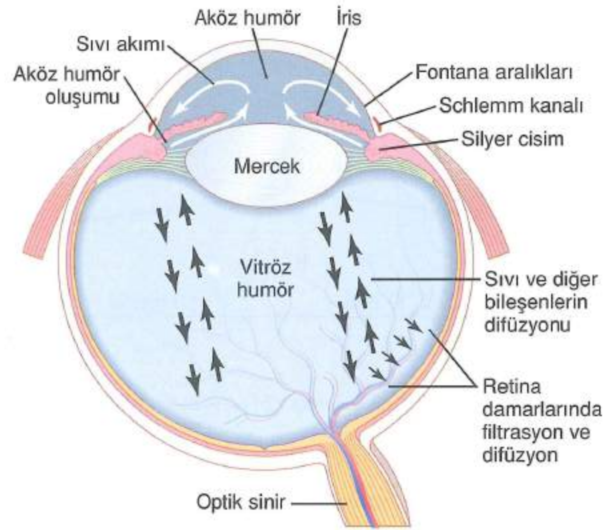
Bilinen Nesnelerin Retinadaki Görüntüleri ile Uzaklığın Belirlenmesi. Eğer kişi, bir başka kişinin 1,80 metre boyunda olduğunu biliyorsa, bu kişinin ne kadar uzaklıkta olduğunu basitçe retina üzerindeki görüntüsünden saptayabilir. Kişi bilinçli olarak boyut hakkında düşünmez, ancak beyin nesnelerin boyutları bilindiğinde görüntü boyundan otomatik olarak uzaklıkları hesaplamayı öğrenmiştir.

Hareket Eden Paralaks ile Uzaklığın Belirlenmesi. Gözlerin bir başka uzaklık belirleme yöntemi, hareket eden paralakstır. Bir kişi gözleri tamamen hareketsiz olarak uzağa bakarsa hareket eden paralaks algılanmaz; ancak kişi başını bir taraftan diğer tarafa hareket ettirirse yakındaki nesnelerin görüntüleri retina üzerinde hızla hareket ederken, uzaktaki nesnelerin görüntüleri neredeyse tamamen sabit kalır. Örneğin başın bir yana doğru 2,5 cm çevrilmesi sonucunda gözün 2,5 cm önündeki nesnenin görüntüsü neredeyse tüm retina boyunca yer değiştirirken 60 metre uzaklıktaki bir nesnenin görüntüsü algılanabilir bir şekilde hareket etmez. Böylece, hareket eden paralaks mekanizmasından yararlanarak sadece tek göz kullanılarak bile kişi nesnelerin *göreceli uzaklıklarını* söyleyebilir.

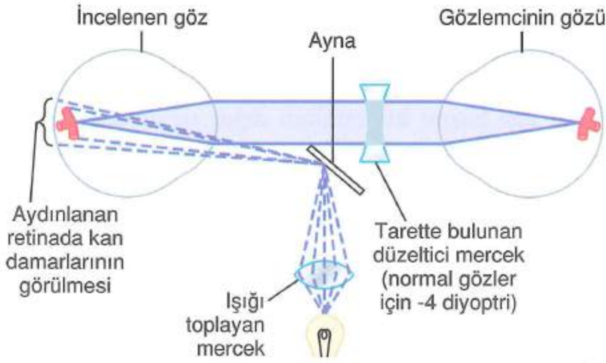
Uzaklığın Stereopsis İle Belirlenmesi—Binoküler Görme. "Binoküler (*iki gözle*) görme" paralaksın algılanması için kullanılan bir başka yöntemdir. Bir göz diğerinden 5 santimetreden biraz daha uzakta olduğu için her bir retinadaki görüntüler birbirinden farklıdır. Örneğin, burnun 2,5 cm önündeki bir nesne sol gözün sol tarafındaki retina üzerinde görüntü oluştururken, sağ gözün de sağ tarafındaki retina üzerinde görüntü oluşturur. Buna karşın, burnun 6 metre uzağındaki küçük bir nesne her iki retinanın merkezinde birbirine karşılık gelen noktalarda görüntü oluşturur. Bu tür bir paralaks, **Şekil 50-17**'de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, kırmızı bir yuvarlak ile sarı bir karenin görüntüleri gözden farklı uzaklıklarda olduklarından retinada yer değiştirmiş durumdadır. Bu mekanizma her iki göz kullanıldığında her zaman var olan bir paralaks sağlar. İki gözü olan insanlardaki *yakında bulunan nesnelerin* göreceli uzaklıklarının belirlenmesi yeteneğinin tek gözü olan insanlara göre çok daha fazla olması, neredeyse tamamen binoküler paralaks (veya *stereopsis*) mekanizmasına bağlıdır. Bununla birlikte, 15 ile 60 metrenin ötesindeki uzaklıklarda stereopsis kullanışsız hale gelir.



Şekil 50-17. Uzaklığın (1) görüntünün retina üzerindeki boyutundan ve (2) stereopsis sonucu algılanması.



Şekil 50-19. Gözde sıvı oluşumu ve akımı.



Şekil 50-18. Oftalmoskopun optik sistemi.

Oftalmoskop

Oftalmoskop, gözlem yapan bir kişinin başka bir kişinin gözüne bakarak retinasını açıklıkla görmesini sağlayan cihazdır. Oftalmoskop karmaşık bir cihaz gibi görünmekle birlikte ilkeleri basittir. Temel parçaları **Şekil 50-18**'de gösterilmiştir ve aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Emetrop bir gözün retinası üzerinde parlak bir ışık alanı varsa, bu alandan gelen ışınlar gözün mercek sistemine doğru ıraksarlar. Retina mercek sisteminin arkasında bir odak uzunluğu kadar uzaklıkta olduğundan, mercek sisteminden geçen ışınlar birbirine paralel duruma gelir. Daha sonra bu paralel ışınlar bir başka kişinin emetropik gözüne girdiğinde ikinci kişinin retinası da mercekten odak uzunluğu kadar uzaklıkta olduğundan, ikinci retina üzerindeki bir odak noktasına tekrar odaklanır. Böylece, bir kişinin retinasından ışık yayılması sağlanırsa, iki emetropik gözün birbirine bakması ile retinasının görüntüsü gözlemci kişinin retinası üzerinde odaklanır.

Gözlemci ya da gözlenen kişilerden birinin gözünün kırma gücü normal değilse gözlenen retina görüntüsünün gözlemci tarafından net olarak görülebilmesi için kırma gücünü düzeltmek gerekir. Alışılmış bir oftalmoskopta bir dizi çok küçük mercek, bir taret üzerine yerleştirilmiştir ve böylece anormal kırılmayı düzelten uygun güçte mercek bulunana kadar taret bir mercekten diğerine döndürülür. Normal genç erişkinlerde doğal akomodasyon refleksleri ile her bir gözde kırma gücünde +2 diyoptrilik bir artış olur. Bunu düzeltmek için mercek taretini yaklaşık -4 diyoptrilik bir düzeltmeye ayarlamak gerekir.

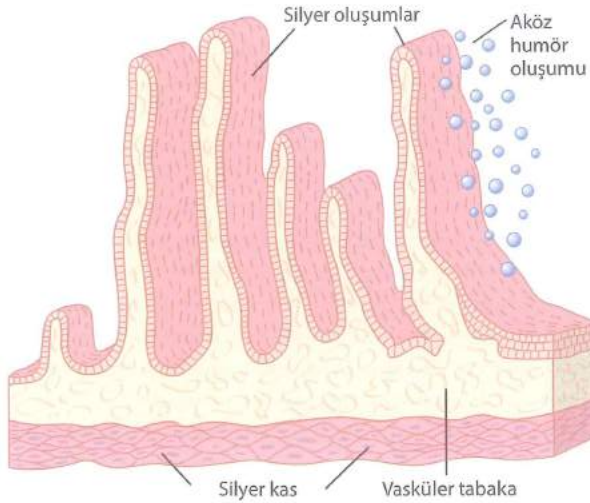
GÖZÜN SIVI SİSTEMİ—GÖZİÇİ SIVILAR

Göz küresinin şişkin durumda kalmasını sağlamak için yeterli basıncı sağlamak üzere, göz *göziçi sıvısı* ile doludur. **Şekil 50-19**'da da gösterildiği gibi bu sıvı, merceğin önünde yer alan *aköz humör* ve merceğin arka yüzü ile retina arasında yer alan *vitröz humör* olarak iki kısma ayrılabilir. Aköz humör serbestçe hareket edebilen bir sıvıyken, bazen *vitröz cisim* olarak da adlandırılan vitröz humör, uzun proteoglikan moleküllerinin oluşturduğu sıkı bir fibriler ağın bir arada tuttuğu jelatinöz bir kütledir. Hem su, hem de çözünmüş maddeler vitröz humör içine yavaşça *difüze* olabilir, ancak sıvı akımı çok azdır.

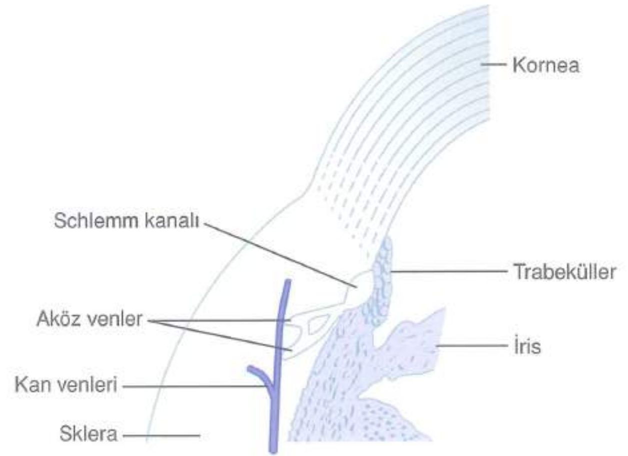
Aköz humör sürekli olarak üretilir ve geri emilir. Aköz humörün üretim ve geri emilimi arasındaki denge göz içi sıvının toplam hacmini ve basıncını düzenler.

SİLYER CİSİMDE AKÖZ HUMÖR OLUŞUMU

Gözde ortalama aköz humör oluşum hızı *dakikada 2 ile 3 mikrolitre* arasındadır. Esasen bu miktarın tümü, *silyer cisimden* irisin arkasındaki mercek bağlarının ve silyer kasların göz küresine tutunduğu boşluğa uzanan, kıv-



Şekil 50-20. Silyer oluşumların anatomisi. Aköz humör yüzeyde oluşmaktadır.



Şekil 50-21. İridokorneal açının anatomisi. Aköz humörün göz küresinden konjunktiva venlerine doğru akımı gösterilmektedir.

rımlar şeklindeki *silyer oluşumlar* tarafından salgılanır. Bu silyer oluşumların kesiti **Şekil 50-20**'de, gözün sıvı dolu bölmeleri ile ilişkisi de **Şekil 50-19**'da gösterilmiştir. Kıvrımlı yapısından dolayı her bir gözdeki silyer oluşumların toplam yüzey alanı 6 santimetrekare kadardır ki, silyer cismin küçük boyutu göz önüne alındığında bu oldukça geniş bir alandır. Bu oluşumların yüzeyleri salgı yapan özellikte epitel ile kaplıdır ve bunun da hemen altında çok damarlanmış bir alan bulunur.

Aköz humör neredeyse tamamen silyer oluşum epitelinin aktif salgılaması sonucu oluşur. Salgılama sodyum iyonlarının epitel hücreleri arasındaki boşluğa aktif taşınması ile başlar. Elektriksel nötralitenin sürdürülmesi için klorür ve bikarbonat iyonları da sodyum iyonları ile birlikte sürüklenir. Daha sonra tüm bu iyonlar alt kısımda bulunan kapiller damarlardan aynı epitelyal hücrelerarası alana su ozmozuna neden olarak silyer oluşum boşluklarından gözün ön kamarasına sıvı akışını sağlarlar. Buna ek olarak, amino asitler, askorbik asit ve glikoz gibi birçok besin maddesi de aktif taşınma veya kolaylaştırılmış difüzyon ile epitel boyunca taşınır.

AKÖZ HUMÖRÜN GÖZDEN DIŞARI AKIŞI

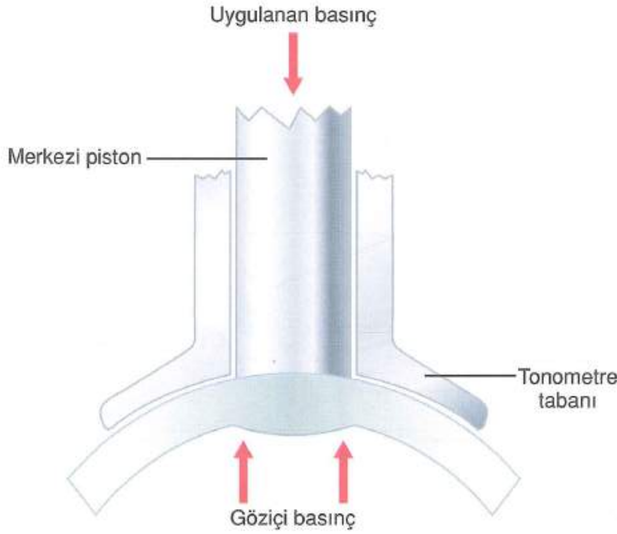
Aköz humör yapıldıktan sonra öncelikle **Şekil 50-19**'da gösterildiği gibi *pupilla aracılığı ile gözün ön kamarasına* doğru akar. Sıvı buradan *merceğin önüne* ve *iris ile korneanın oluşturduğu açıya* doğru akar ve bir *trabekül* ağından geçerek *Schlemm kanal*ına girer; buradan da göz dışı venlerine boşalır. **Şekil 50-21**, bu iridokorneal açıdaki anatomik yapıları ve trabeküller arasındaki boşlukların ön kamaradan Schlemm kanalına kadar uzadığını göstermektedir. Schlemm kanalı tüm gözün etrafında devam eden çember şeklinde, ince duvarlı bir vendir. Endotel zarı o kadar gözenekli yapıdadır ki, büyük protein molekülleri ve alyuvarlar boyutundaki küçük parçalar bile ön kamaradan Schlemm kanalına geçebilir. Schlemm kanalı gerçekte venöz bir kan damarı olmasına rağmen, o kadar çok aköz humör akışı olur ki normal şartlarda kan yerine sadece aköz humör ile doludur. Schlemm kanalından daha geniş venlere doğru uzanan küçük venler de genellikle sadece aköz humör ile doludur ve *aköz venler* olarak adlandırılır.

GÖZİÇİ BASINCI

Ortalama normal göziçi basıncı 15 mm Hg'dır ve 12 ile 20 mm Hg arasında normal kabul edilir.

Tonometri Kullanarak Göziçi Basıncın Ölçümü. Göziçi basıncını ölçmek için kişinin gözüne bir iğne yerleştirmek pratik olmadığından, bu basınç klinik olarak **Şekil 50-22**'de gösterildiği gibi "tonometre" kullanılarak ölçülür. Korneaya lokal anestetik bir madde uygulandıktan sonra tonometrenin tabanı kornea üzerine yerleştirilir. Merkezdeki pistona küçük bir basınç uygulanarak pistonun altında kalan kornea kısmını içeri doğru itmesi sağlanır. Yer değiştirmenin miktarı tonometre ölçeği üzerinde ölçülür ve bu miktar göziçi basıncı cinsinden ifade edilir.

Göziçi Basıncının Düzenlenmesi. Normalde 15 mm Hg olan göziçi basıncı normal bir gözde ±2 mm Hg'lık bir değişim sınırı içinde sabit kalır. Bu basıncın düzeyi esas olarak aköz humörün ön kamaradan Schlemm kanalına akışı sırasında karşılaştığı direnç tarafından belirlenir. Bu direnç, sıvının ön kamara yan açılarından Schlemm kanalının duva-



Şekil 50-22. Tonometrenin ilkeleri.

rına doğru süzüldüğü yolda trabeküllerin meydana getirdiği ağ tarafından oluşturulur. Bu trabeküller 2 ile 3 mikrometrelik küçük açıklıklara sahiptir. Basınç arttıkça kanala olan sıvı akımının hızı da belirgin olarak artar. 15 mm Hg basınca sahip normal bir gözde Schlemm kanalı yolu ile gözden çıkan sıvı miktarı ortalama dakikada 2,5 mikrolitredir ve bu da silyer cisim tarafından sağlanan sıvı miktarına eşittir. Basınç normal şartlarda ortalama 15 mm Hg düzeyinde tutulur.

Trabeküler Alanlar ve Göziçi Sıvının Temizlenme Mekanizması. Göz içine kanama veya göziçi enfeksiyon gibi durumlarda görülebileceği gibi, aköz humör içinde büyük miktarlarda çökeltiler oluştuğunda bu çökelti olasılıkla ön kamaradan Schlemm kanalına ilerlerken trabeküler alanlarda birikir ve ön kamaradan sıvının uygun şekilde geri emilimini engelleyerek daha sonra açıklanacak olan "glokom" adı verilen duruma neden olabilir. Bununla birlikte, trabeküler plakaların yüzeyinde çok sayıda fagositik hücre yer alır. Bunun yanında, Schlemm kanalının hemen dışında bulunan interstisyel bir jel tabakası çok miktarda retiküloendotelyal hücre bulundurur ki, bu hücrelerin çökeltiyi içine alarak emilebilir küçük moleküllere sindirme kapasiteleri son derece gelişmiştir. Böylece bu fagositik sistem trabeküler alanları temiz tutar. İris yüzeyi ve irisin arkasındaki gözün diğer yüzeyleri de, proteinleri ve diğer küçük partikülleri aköz humörden fagosite ederek sıvının berrak kalmasına yardımcı olma yeteneğine sahip epitel hücreleri ile kaplıdır.

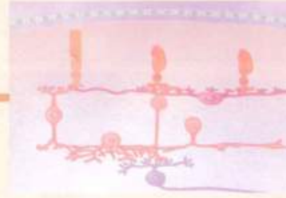
"Glokom" Yüksek Göziçi Basıncına Neden Olur ve Körlüğün Başlıca Nedenidir. En sık körlük nedenlerinden biri olan glokom, göziçi basıncının patolojik düzeyde yüksek, bazen akut olarak 60 ile 70 mm Hg arasında düzeye çıkabildiği bir göz hastalığıdır. 25 ile 30 mm Hg üzerindeki basınçlar uzun süre devam ederse görme kaybına neden olabilir. Aşırı derecede yüksek basınçlar günler, hatta saatler içinde körlüğe neden olabilir. Basınç yükseldikçe, optik sinirin optik disk bölgesinden gözü terk eden aksonları baskı altında kalır. Bu baskının, retina nöronlarının hücre gövdesinden beyne doğru uzanan optik sinir liflerinin sitoplazmasında aksonal akımı engellediği düşünülür. Liflerin uygun beslenmesindeki bu azalma sonuç olarak bu konumdaki liflerin ölümüne neden olur. Göz küresine optik diskten giren retinal arterin baskı altında kalarak retina beslenmesinin bozulması ve ilave bir sinirsel hasar ortaya çıkması da olasıdır.

Çoğu glokom olgusunda normal olmayan yüksek basınç, trabeküler alanlardan Schlemm kanalına sıvı akımına karşı artmış direnç sonucu ortaya çıkar. Örneğin, akut göz inflamasyonunda akyuvarlar ve doku artıkları bu trabeküler alanları tıkayarak göziçi basıncının akut olarak artmasına neden olur. Özellikle yaşlılarda olduğu gibi, kronik durumlarda sorun olasılıkla trabeküler alanların fibröz dokuyla tıkanmasıdır.

Kimi durumlarda glokom, göz küresi içine difüze olarak aköz humör sekresyonunu azaltan veya emilimini artıran göz damlaları ile tedavi edilebilir. İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda trabekül alanlarını açmak veya göz küresinin sıvı dolu alanlarından konjunktiva altı alanlara doğrudan sıvı akımını sağlayan kanallar oluşturmak gibi cerrahi teknikler sıklıkla basıncı etkin olarak düşürebilir.

Kaynaklar

Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. Physiol Rev 75:323, 1995.
Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia. Prog Retin Eye Res 27:197, 2008.
Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. JAMA 290:2057, 2003.
De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, et al: MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? Invest Ophthalmol Vis Sci 54:7756, 2013.
Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, et al: Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 54(14):ORSF23, 2013.
Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. Prog Retin Eye Res 22:749, 2003.
Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL: Primary open-angle glaucoma. N Engl J Med 360:1113, 2009.
Lichtinger A, Rootman DS: Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. Curr Opin Ophthalmol 23:40, 2012.
Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev 77:21, 1997.
Petrash JM: Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:ORSF54, 2013.
Quigley HA: Glaucoma. Lancet 377:1367, 2011.
Vazirani J, Basu S: Keratoconus: current perspectives. Clin Ophthalmol 7:2019, 2013.
Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA: The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA 311:1901, 2014.



Göz: II. Reseptör ve Retinanın Sinirsel İşlevi

Gözün ışığa duyarlı kısmını oluşturan retina (1) renkli görmeden sorumlu koni hücrelerini ve (2) esas olarak siyah-beyaz görme ve karanlıkta görmekten sorumlu basil hücrelerini bulundurur. Koni veya basil hücrelerinden biri uyarıldığında sinyaller öncelikle retinanın arkasındaki nöron tabakalarına, buradan optik sinirlere ve serebral kortekse iletilir. Bu bölümde basil ve konilerin ışığı ve rengi saptaması ve görsel imgenin optik sinir sinyallerine dönüştürülmesi açıklanacaktır.

RETİNANIN YAPISAL UNSURLARININ ANATOMİSİ VE İŞLEVİ

Retina Tabakaları. **Şekil 51-1**, retinanın işlevsel kısımlarını göstermektedir. Bu kısımlar dışarıdan içeriye doğru tabakalar halinde şu şekilde sıralanmıştır: (1) pigment tabakası,(2) pigmente doğru uzanan basil ve koni hücreleri tabakası, (3) basil ve konilerin hücre gövdelerini barındıran dış çekirdek tabakası, (4) dış pleksiform tabaka, (5) iç çekirdek tabaka, (6) iç pleksiform tabaka, (7) gangliyon tabakası, (8) optik sinir lifleri tabakası ve (9) iç sınırlayıcı zar.

Işık gözün mercek sisteminden ve vitröz humörden geçtikten sonra *retinaya gözün iç kısmından* girer (bkz. **Şekil 51-1**). Bu durumda ışık ilk olarak gangliyon hücrelerini ve daha sonra pleksiform ve çekirdek tabakalarını geçtikten sonra, en son olarak retinanın en dış kenarındaki basil ve koniler tabakasına ulaşır. Işığın katettiği bu yol birkaç yüz mikrometre kalınlığında homojen olmayan bir dokudan oluştuğu için geçiş sırasında görme keskinliği azalır. Bununla birlikte daha sonra tartışılacağı gibi, söz konusu bu görme keskinliği kaybını azaltmak için *retinanın merkezindeki fovea bölgesinde* iç tabakalar kenarlara doğru çekilmiş durumdadır.

Retinanın Fovea Bölgesi ve Keskin Görmedeki Önemi. *Fovea* **Şekil 51-2**'de gösterildiği gibi, retinanın merkezinde 1 milimetrekareden daha az yer kaplayan çok küçük bir alandır ve özellikle keskin ve detaylı görme yeteneğine sahiptir. Sadece 0,3 milimetre çapındaki *merkezi fovea* neredeyse tamamen konilerden oluşur. Bu koniler görsel imgenin detaylarını algılamaya izin verecek özel yapıdadır. Bu özellik, retinanın perifer kısımlarındaki çok daha geniş gövdeli konilerin aksine bu bölgedeki konilerin uzun ve ince gövdeli olmasıdır. Aynı zamanda fovea bölgesinde kan damarları, gangliyon hücreleri, hücrelerin çekirdek ve pleksiform tabakaları konilerin üzerinde durmak yerine bir yana doğru çekilmiş durumdadır. Bu durum ışığın engellenmeden konilere ulaşmasını sağlar.

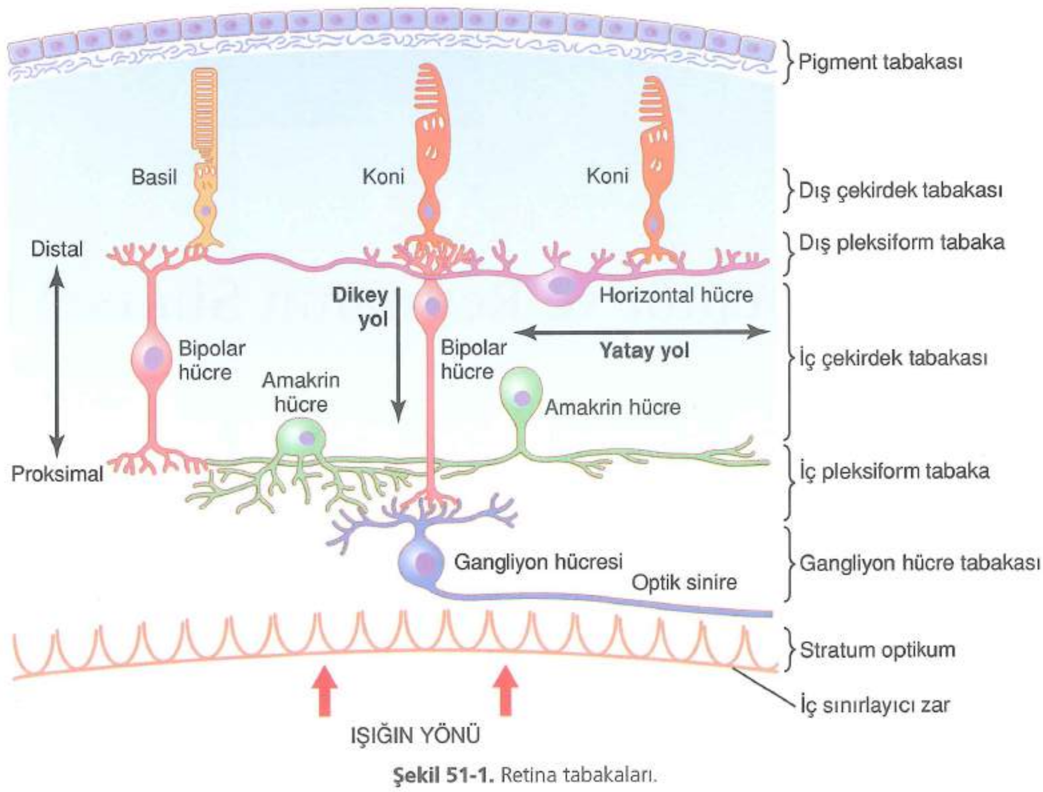
Basiller ve Koniler. **Şekil 51-3**'de, bir fotoreseptörün (basil veya koni) temel unsurlarının yer aldığı bir çizim görülmektedir. **Şekil 51-4**'de görüldüğü gibi, koninin dış segmenti konik şekildedir. Genelde basiller konilerden daha dar ve daha uzundur ancak bu durum her zaman geçerli olmayabilir. Retinanın perifer kısımlarında basiller 2 ile 5 mikrometre arasında çapındayken, koniler 5 ile 8 mikrometre arasında çapındadır. Retinanın merkezi kısmında yani foveada basiller bulunmaz ve koniler ince uzundur ve sadece 1,5 mikrometre çapındadır.

Basil veya koninin temel işlevsel kısımları **Şekil 51-3**'te gösterilmiştir: Bunlar (1) *dış segment*, (2) *iç segment*, (3) *çekirdek* ve (4) *sinaptik gövde*dir. Işığa duyarlı fotokimyasal dış segmentte yer alır. Basillerde bu madde *rodopsin*, konilerde ise kısaca *renk pigmenti* olarak adlandırılan üç "renk" fotokimyasalından biridir ve spektral duyarlılıklarındaki farklılık dışında neredeyse tamamen rodopsin gibi işlev yaparlar.

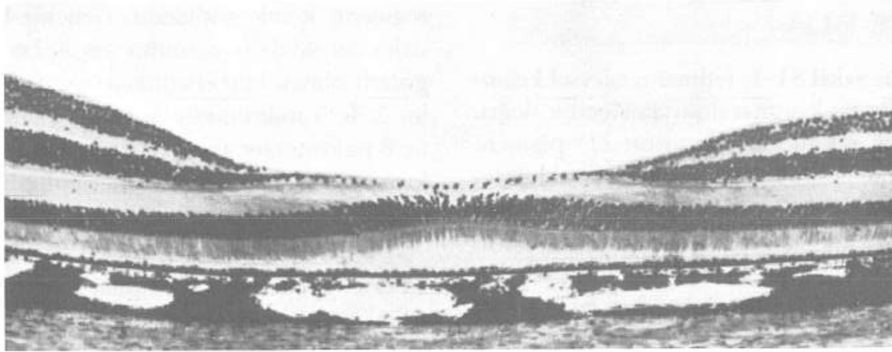
Şekil 51-3 ve **51-4**'de basil ve konilerin *dış segmentlerinde* çok sayıda *disk* bulunduğuna dikkat ediniz. Bu disklerin her biri gerçekte hücre zarının içeriye katlanması sonucu oluşmuş raflardır. Her bir basil veya konide 1000 kadar disk bulunur.

Hem rodopsin, hem de renk pigmentleri konjuge proteinlerdir. Disk zarları ile kaynaşmış durumdadırlar ve zarı kat eden proteinlerden oluşmuşlardır. Işığa duyarlı bu pigmentlerin disklerdeki konsantrasyonu o kadar yüksektir ki, dış segment kütlesinin yaklaşık yüzde 40'ı pigmentler tarafından oluşturulur.

Basil veya koninin iç segmenti, bilinen sitoplazma ve sitoplazmik organelleri içerir. Daha sonra açıklanacağı gibi mitokondri, fotoreseptör işlevleri için gereken enerjiyi sağladığından özel bir önem taşır.



Şekil 51-1. Retina tabakaları.



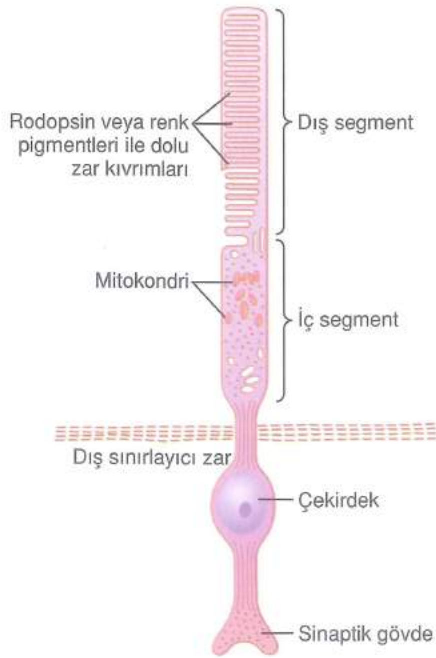
Şekil 51-2. Makula ve merkezindeki foveanın mikroskobik fotoğrafı. Retinanın iç tabakalarının ışık iletiminin engellenmesini azaltmak için yanlara doğru çekildiğine dikkat ediniz. *(Fawcett DW: Bloom and Fawcett'den: A Textbook of Histology, llth ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; H. Mizoguchi'nin izniyle.)*

Sinaptik gövde, basil veya koninin kendinden sonraki nöron hücresi ile bağlantı yaptığı kısımdır. Bu nöron hücreleri, görme zincirinin bir sonraki basamağını oluşturan *horizontal* ve *bipolar hücreler*dir.

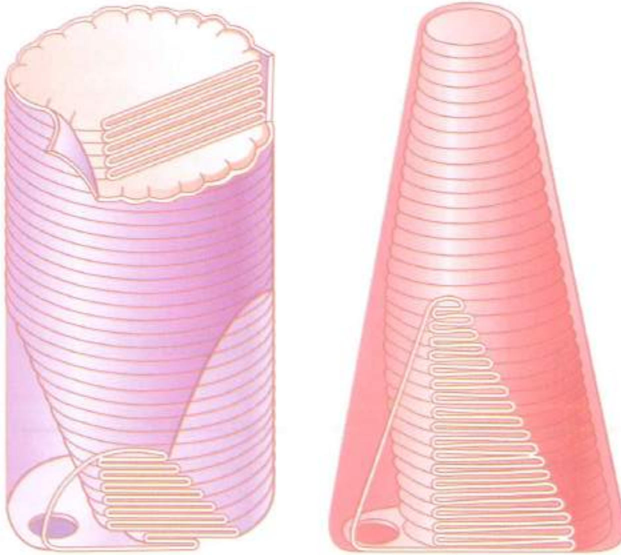
Retinanın Pigment Tabakası. Pigment tabakasındaki siyah renkli *melanin* pigmenti göz küresi boyunca ışığın yansımasını engeller ve bu durum net görüş için çok önemlidir. Bu pigmentin işlevi bir fotoğraf makinesinin iç kısmının siyah renkli olması ile aynıdır. Melanin pigmenti olmasaydı ışık ışınları göz küresi içinde her yönde yansıyarak retinanın dağınık bir şekilde aydınlanmasına neden olur ve keskin görüntülerin oluşması için gerekli olan karanlık ve aydınlık alanlar arasındaki normal kontrast oluşmazdı.

Melanin pigmentinin önemi, vücutlarının bütün kısımlarında kalıtsal olarak melanin pigmenti eksikliği olan *albinolarda* net olarak görülür. Normal bir kişide tek bir ışık sadece bir kaç basil veya koniyi uyarması gerekirken, albino parlak ışıklı odaya girdiğinde retinanın ve onun altında yer alan sklera tabakasının pigmentten yoksun kısımlarından giren ışık tüm yönlerde yansıyarak retinayı etkiler ve çok sayıda reseptörü uyarır. Bu nedenle, normal kişilerde 20/20 olan görme keskinliği albinolarda en iyi optik düzeltmelerle bile 20/100 ile 20/200'den daha iyi olamaz.

Pigment tabakası aynı zamanda büyük miktarlarda *A vitamini* bulundurur. Pigmentin içine oturmuş durumda bulunan bu A vitamini basil ve koni dış segmentlerinin hücre zarından hücre içine ve dışına hareket halindedir.



Şekil 51-3. Basil ve konilerin işlevsel kısımlarının şematik çizimi



Şekil 51-4. Basil (*solda*) ve konilerin (*sağda*) dış segmentindeki zarsı yapılar (*Dr. Richard Young'ın izniyle*)

A vitamininin basil ve konilerde bulunan ışığa duyarlı kimyasalların önemli bir yapı taşı olduğunu daha sonra göreceğiz.

Retinanın Kanlanması-Merkezi Retina Arteri ve Koroid. Retinanın iç tabakalarının kanlanması, göz küresine optik sinirin merkezinden giren ve daha sonra *retina yüzeyinin tüm iç kısmını* beslemek üzere dallara ayrılan retina arteri tarafından sağlanır. Dolayısıyla, retinanın iç tabakaları gözün diğer kısımlarından bağımsız olarak kendi kan desteğine sahiptir.

Bunun yanında retinanın en dış tabakaları, retina ve sklera arasında yer alan ve ileri derecede damarlanmış yapıdaki *koroid* tabakaya yapışık durumdadır. Retinanın dış tabakaları, özellikle basil ve konilerin dış segmentleri, koroid kan damarlarından çoğu difüzyonla gelen besin maddeleri ve oksijene bağımlıdır.

Retinanın Ayrılması (Dekolman). Nöral *retina* nadiren *pigment epitelinden ayrılır*. Bazı durumlarda bu ayrılmanın nedeni göz küresinin yaralanarak nöral retina ve pigment epiteli arasında sıvı veya kan toplanmasıdır. Bazı durumlarda da vitröz humör içindeki kollajen yapıdaki ince fibriller büzülmeye uğrar ve retina alanlarını göz küresinin içine doğru çekerek ayrılmasına neden olur.

Kısmen ayrılma olan alandaki difüzyon, kısmen de nöral retinanın retina arterinden bağımsız kan akımı nedeniyle, ayrılmış retina günler boyu dejenerasyona direnir ve cerrahi yöntem kullanılarak pigment epiteli ile bağlantısı sağlanır ise tekrar işlevsel hale gelebilir. Bununla birlikte, retina kısa zaman içinde yerine yerleştirilmez ise hasara uğrar ve cerrahi onarım yapılsa bile işlevini kaybeder.

GÖRMENİN FOTOKİMYASI

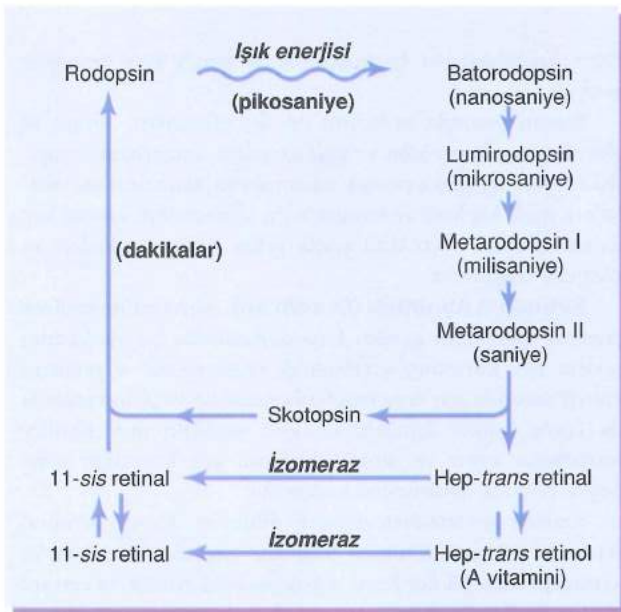
Hem basiller hem de koniler, ışık ile karşılaşınca yapıları değişen kimyasal maddeler içerirler ve bu süreç gözden çıkan sinir liflerini uyarır. *Basillerdeki* ışığa duyarlı kimyasal madde *rodopsin* olarak adlandırılırken, *konilerdeki* ışığa duyarlı kimyasal maddelerin yapısı rodopsinden biraz farklıdır ve *koni pigmentleri* veya *renk pigmentleri* olarak adlandırılır.

Bu bölümde esas olarak rodopsinin fotokimyasını tartışacağız, ancak aynı ilkeler koni pigmentleri için de uygulanabilir.

RODOPSİN-RETİNANIN GÖRSEL DÖNGÜSÜ VE BASİLLERİN UYARILMASI

Rodopsinin Işık Enerjisi ile Parçalanması. Retinanın pigment tabakasına doğru uzanan basilin dış segmenti, *rodopsin* ya da *görme moru* olarak adlandırılan ışığa duyarlı pigmenti yaklaşık yüzde 40 oranında içerir. Bu madde *skotopsin* adı verilen protein ile karotenoid bir pigment olan *retinalin* ("retinen" olarak da adlandırılır) birleşiminden oluşur. Üstelik, retinal, 11-*sis* retinal adı verilen özel bir formdadır. Retinalin bu *sis* formu özellikle önemlidir, çünkü sadece bu form skotopsine bağlanarak rodopsin sentezleyebilir.

Işık enerjisi rodopsin tarafından absorbe edildiğinde rodopsin **Şekil 51-5**'in üst kısmında gösterildiği gibi, saniyenin çok küçük bir bölümünde parçalanmaya başlar. Bunun nedeni rodopsinin retinal kısmındaki elektronların ışık etkisiyle aktive olmasıdır. Bu durum *sis* formunda anlık bir değişimle retinalin hep-*trans* formuna



Şekil 51-5. Basilde rodopsin-retinal görsel döngüsü. Rodopsinin ışığın etkisi ile parçalanması ve kimyasal süreçlerle yavaş bir biçimde tekrar oluşması görülmektedir.

dönüşmesine neden olur. Oluşan bu form *sis* formu ile aynı kimyasal özelliklere sahip olmasına karşın fiziksel yapısı farklıdır ve *sis* formunun katlantılı yapısının aksine düz bir moleküldür. Skotopsinin etkin durumdaki alanlarının üç boyutlu durumundan dolayı hep-*trans* retinal bu duruma uymaz ve skotopsinden ayrılmaya başlar. Hemen ortaya çıkan ilk ürün hep-*trans* retinal ve skotopsinin kısmen ayrılmış bir bileşimi olan *batorodopsin*dir. Batorodopsin ileri derecede kararsızdır ve nanosaniyeler içinde *lumirodopsine* yıkılır. Bu ürün de mikrosaniyeler içinde *metarodopsin* ve daha sonra yaklaşık bir milisaniye içinde *metarodopsin II*'ye ve çok daha yavaş bir sürede (saniyeler içinde) *skotopsin* ve hep-*trans* retinalin tamamen ayrılmış ürünlerine dönüşür.

Basillerde elektriksel değişiklikleri tetikleyen, *aktif rodopsin* olarak da adlandırılan metarodopsin II isimli moleküldür ve basiller bundan sonra görsel imgeyi daha sonra tartışılacağı gibi optik sinir aksiyon potansiyelleri şeklinde merkezi sinir sistemine iletirler.

Rodopsinin Yeniden Oluşumu. **Şekil 51-5**'de gösterildiği gibi, rodopsinin yeniden oluşumunun ilk basamağı hep-*trans* retinalin tekrar 11-*sis* retinale dönüşmesidir. Bu süreç enerji gerektirir ve *retinal izomeraz* enzimi tarafından katalize edilir. 11-*sis* retinal bir kez oluştuktan sonra otomatik olarak skotopsin ile birleşerek rodopsini oluşturur ve bu yapı ışığın absorpsiyonu ile yeni bir parçalanma süreci başlayıncaya kadar kararlı kalır.

Rodopsin Oluşumunda A Vitamininin Rolü. **Şekil 51-5**'e dikkat edilecek olursa, hep-*trans* retinalin 11-*sis* retinale dönüştürülebildiği ikinci bir kimyasal yol daha vardır. Bu yol hep-*trans* retinalin bir A vitamini formu olan hep-*trans* retinole dönüşmesi ile gerçekleşir. Daha sonra izomeraz enziminin etkisi ile hep-*trans* retinol 11-*sis* retinole dönüşür. Son olarak 11-*sis* retinol, skotopsin ile birleşerek rodopsini oluşturacak olan 11-*sis* retinale dönüşür.

A vitamini hem basillerin sitoplazmasında hem de retinanın pigment tabakasında bulunur. Dolayısıyla, yeni retinal oluşturmak gerektiğinde normal şartlarda daima A vitamini vardır. Bunun tersine, retinada fazla retinal bulunması durumunda bu retinal A vitaminine dönüştürülür ve retinadaki ışığa duyarlı pigment miktarı azalır. Retinal ile A vitamini arasındaki bu dönüşümlerin retinanın özellikle farklı ışık yoğunluklarına uzun süreli adaptasyonunda önemli olduğunu daha sonra göreceğiz.

Gece Körlüğü. Şiddetli A vitamini eksikliği olan herhangi bir kişide gece körlüğü ortaya çıkabilir. Bunun nedeni basitçe A vitamini yokluğunda, oluşan retinal ve rodopsin miktarının önemli derecede azalmasıdır. Bu durumun *gece körlüğü* olarak adlandırılmasının nedeni A vitamini eksikliği olan kişilerde gece ışığın uygun görme için çok yetersiz olmasıdır.

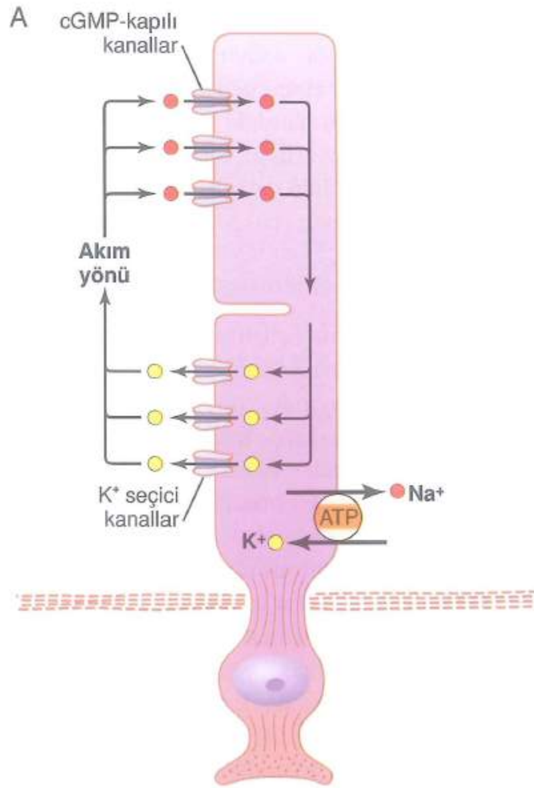
Normal şartlarda gözlerin kullanımı için çok miktarda A vitamini karaciğerde depolandığından, bir kişide gece körlüğü oluşabilmesi için aylar boyunca A vitamininden yetersiz beslenmesi gerekir. Gece körlüğü oluştuktan sonra A vitamininin damar içine enjeksiyonu ile 1 saatten daha az bir sürede geri döndürülebilir.

Rodopsin Işık ile Aktive Edildiğinde Basillerin Uyarılması

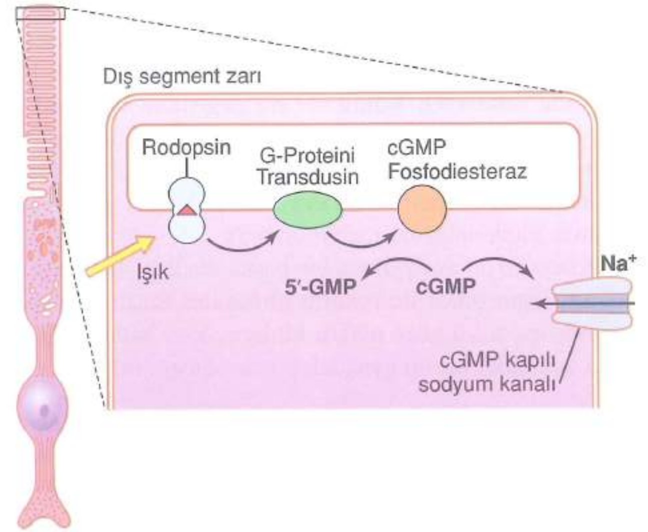
Basil Reseptör Potansiyeli Depolarize Değil, Hiperpolarize Edicidir. Basil ışık ile karşılaştığında ortaya çıkan reseptör potansiyeli hemen hemen tüm diğer duysal reseptörlerindekinden farklıdır. Basilin uyarılması, basil zarı içinde *negatif yük artışına* neden olur. *Hiperpolarizasyon* olarak adlandırılan bu durum, basil zarı iç kısmında alışılmıştan daha fazla negatif bir durum olduğunu ifade eder. Bu durum hemen tüm diğer reseptörlerde oluşan negatifliğin azalması ("depolarizasyon" süreci) durumunun tersidir.

Peki rodopsinin aktifleşmesi nasıl hiperpolarizasyona neden olur? Bunun yanıtı *rodopsinin parçalanırken basilin dış segment zarının sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltmasıdır*. Bu süreç tüm basil zarında aşağıda anlatıldığı şekilde bir hiperpolarizasyona neden olur.

Şekil 51-6, basilin iç ve dış segmentlerinde sodyum iyonlarının tam bir elektriksel devredeki hareketini göstermektedir. İç segment sürekli olarak sodyum iyonlarını basilin içinden dışına doğru, potasyum iyonlarını ise hücre dışından içine doğru pompalar. Potasyum iyonları



Şekil 51-6. A, Sodyum cGMP kapılı kanallardan fotoreseptöre (basil) girer. Potasyum, kapısız potasyum kanallarından hücre dışına çıkar. Sodyum-potasyum pombası hücre içinde sodyum ve potasyum seviyelerinin kararlılığını sağlar. **B,** Karanlıkta cGMP seviyeleri yüksek ve sodyum kanalları açıktır. Aydınlıkta cGMP seviyeleri düşer ve sodyum kanalları kapanarak hiperpolarizasyona neden olur.



Şekil 51-7. Fotoreseptör (basil ya da koni) zarının dış segmentinde ışık iletimi. Fotoreseptöre (örn. basil) ışık geldiğinde rodopsinin ışığı emen retinal kısmı etkin hale geçer. Bu bir G protein olan transdusini uyarır. Transdusin cGMP-fosfodiesterazı etkinleştirir. Bu enzim cGMP'nin 5'cGMP'ye yıkımını katalizler. Daha sonra cGMP'deki azalma sodyum kanallarının kapanmasına neden olur ve bu kapanma foto reseptörde hiperpolarizasyona neden olur.

basilin iç segmentinde bulunan kapısız potasyum kanallarından sızarlar. Diğer hücrelerde olduğu gibi sodyum-potasyum pompası bütün hücrenin içinde negatif potansiyel yaratır. Bununla birlikte, fotoreseptör disklerin yer aldığı, basilin dış segmenti tamamen farklıdır. Burada basil zarı *karanlık* durumda cGMP-kapılı kanallardan sodyum iyonlarını sızdırır. Karanlık durumda cGMP seviyeleri yüksektir ve bu pozitif yüklü sodyum iyonlarının basilin içine doğru devamlı olarak sızmasına izin verir ve bu yüzden hücrenin içindeki negatifliğin çoğu nötralize olur. Böylece *normal karanlık durumda, basil uyarılmadığı zaman, pek çok duysal reseptörde genellikle -70 ile -80 milivolt arasında bulunan elektronegatiflik* -40 milivolt olarak ölçülür.

Basilin dış segmentindeki rodopsin ışık ile karşılaşınca aktive olur ve parçalanmaya başlar; cGMP kapılı sodyum kanalları kapanır ve dış segment membranının basilin içine doğru olan sodyum iletkenliği üç basamaklı bir süreçte azalır (**Şekil 51-7**): (1) ışığın rodopsin tarafından absorpsiyonu önceden açıklandığı gibi retinal kısımda elektronların aktivasyonuna neden olur; (2) aktive olan rodopsin transdusin olarak adlandırılan bir G proteinini uyarır, transdusin daha sonra cGMP fosfodiesterazı aktive eder; bu enzim cGMP'nin 5'-cGMP'ye yıkılmasını katalize eder; (3) cGMP'nin azalması, cGMP-kapılı sodyum kanallarını kapatır ve içe sodyum akışı azalır. Sodyum iyonlarının zarın iç segmenti boyunca dışa doğru pompalanmasına devam edilir. Böylece geri sızandan daha çok sodyum iyonu şimdi basili terk eder. Bunlar pozitif yüklü iyonlar oldukları için basilin içinden kayıpları basilin içindeki negatifliğin artışına neden olur ve basile çarpan ışık enerjisinin büyüklüğü elektronegatifliği de artırır. Bu da *hiperpolarizasyonun* derecesinin daha büyük olmasına yol açar. En güçlü ışık şiddetinde zar potansiyeli potasyum iyonları için denge durumu olan -70 ile -80 milivolt arası düzeyine yaklaşır.

Reseptör Potansiyelinin Süresi ve Reseptör Potansiyeli ile Işık Şiddeti Arasındaki Logaritmik İlişki. Retinaya ani ve kısa bir ışık çarpması basillerde

geçici bir hiperpolarizasyona (*reseptör potansiyeli*) neden olur. Ortaya çıkan bu potansiyel yaklaşık 0,3 saniyede tepe noktasına ulaştıktan sonra bir saniyeden uzun bir zamanda sona erer. Konilerde bu değişiklik basillerden dört kat daha hızlı gerçekleşir. Retinadaki basillere saniyenin milyonda biri kadar bir süre ile etkili olan görsel bir imge kimi zaman bir saniyeden daha uzun süre ile görüntü algılanmasına neden olabilir.

Reseptör potansiyelinin bir başka özelliği de ışık şiddetinin logaritması ile orantılı olmasıdır. Bu durum çok önemlidir çünkü göze ulaşan binlerce kata kadar değişebilen ışık şiddetlerini ayırt edebilme olanağı sağlar.

Rodopsin Parçalanmasının Zarın Sodyum Geçirgenliğini Azaltmasının Mekanizması—Uyarılma "Zinciri". Olası en küçük kuantal ışık enerjisi birimi olan tek bir ışık fotonu, ideal şartlar altında yaklaşık 1 milivoltluk ölçülebilir bir reseptör potansiyeline neden olur. Sadece 30 ışık fotonu basilde yarı yarıya doygunluğa yol açar. Bu kadar küçük bir ışık miktarı nasıl bu kadar büyük bir uyarılmaya neden olabilir? Bunun yanıtı, fotoreseptörlerin uyarılma etkilerini bir milyon kat kadar artıran son derece duyarlı bir kimyasal zincire sahip olmasıdır. Bu durum şu şekilde gerçekleşir:

1. *Foton, rodopsinin 11-sis retinal kısmındaki bir elektronu uyarır.* Bu da daha önce anlatılıp **Şekil 51-5**'de gösterildiği gibi, rodopsinin aktif formu olan *metarodopsin II* oluşumuna neden olur.
2. Aktifleşmiş *rodopsin*, basilin hücre zarında ve disk zarlarında normalde inaktif durumda bulunan birçok transdusin molekülünü uyaran bir enzim gibi davranır.
3. Aktifleşmiş transdusin çok daha fazla sayıda *fosfodiesteraz* moleküllerini uyarır.
4. Bir başka enzim olan aktifleşmiş *fosfodiesteraz*, çok kısa sürede çok sayıda siklik guanozin monofosfat (cGMP) molekülünü hidrolize eder; böylece onları yıkıma uğratır. cGMP yıkılmadan önce basilin dış zarındaki sodyum kanal proteinlerine bağlı durumdadır ve bu kanalları açık tutmaktadır. Ancak ışık varlığında fosfodiesteraz, cGMP'yi hidrolize eder ve cGMP'nin kanalları açık tutan etkisi ortadan kalkarak sodyum kanallarının kapanmasına neden olur. Her bir rodopsin molekülünün uyarılması yüzlerce kanalın kapanmasına neden olur. Bu kanalların her birinden sodyum akımı çok hızlı olduğundan kanalın kapanması ile tekrar açılıncaya kadar geçen sürede milyonlarca sodyum iyonunun akımı engellenir. Sodyum iyon akımındaki bu küçük azalmanın basilleri uyarması daha önce tartışılmıştı.
5. Yaklaşık bir saniye içinde basillerde her zaman var olan bir diğer enzim *rodopsin kinaz*, aktifleşmiş rodopsini (metarodopsin II) etkisiz duruma getirir ve tüm zincir tersine işleyerek sodyum kanallarının açık olduğu normal duruma dönüş olur.

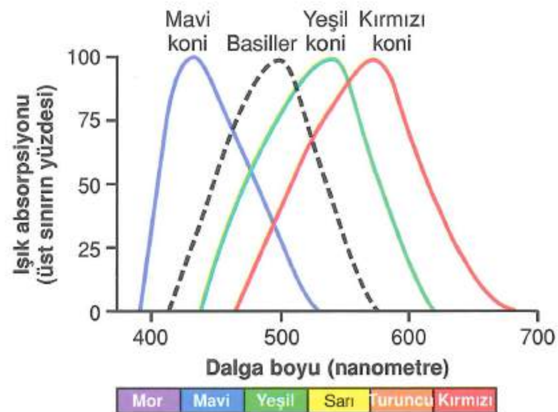
Dolayısıyla, basiller tek bir ışık fotonunun etkisini büyüterek milyonlarca sodyum iyonunun hareketini engelleyen önemli bir zincir geliştirmiş olurlar. Bu durum basillerin karanlık koşullardaki aşırı duyarlılığını açıklar.

Konilerin ışığa duyarlılığı basillerden 30 ile 300 kez daha azdır; ancak bu bile ileri derecede loş olmayan herhangi bir ışık şiddetinde renkli görme için yeterlidir.

Konilerde Renkli Görmenin Fotokimyası

Bu konunun başında da belirtildiği gibi, konilerdeki fotokimyasal maddelerin bileşimi basillerdeki rodopsin ile neredeyse tamamen aynıdır. Tek farklılık, protein kısmının yani *opsinlerin*-konilerde fotopsin olarak adlandırılan-basillerdeki skotopsinden hafifçe farklı yapıda olmasıdır. Konilerdeki görme pigmentlerinin *retinal* kısmı basillerdekinin aynısıdır. Dolayısıyla, konilerdeki renge duyarlı pigmentler retinal ve fotopsinlerin birleşiminden oluşur.

Bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, her bir farklı koni tipinde üç renk pigmentinden sadece biri bulunur ve bu durum konileri mavi, yeşil veya kırmızı renklerinden birine seçici olarak duyarlı hale getirir. Bu pigmentler *maviye duyarlı pigment*, *yeşile duyarlı pigment* ve *kırmızıya duyarlı pigment* olarak adlandırılır. Üç tür koni hücresindeki bu pigmentlerin ışığı absorbe etme özellikleri sırasıyla 445, 535 ve 570 nanometre dalga boylarında tepe noktasına ulaşır. Bu dalga boyları aynı zamanda her bir koni tipi için ışık duyarlılığının da en üst düzeyde olduğu dalga boylarıdır ve retinanın renkleri nasıl farklı değerlendirdiğini açıklama açısından bir başlangıçtır. Bu üç pigmentin yaklaşık absorpsiyon eğrileri **Şekil 51-8**'de gösterilmiştir. Şekil aynı zamanda basillerdeki rodopsinin 505 nanometre dalga boyunda tepe değerine ulaşan absorpsiyon eğrisini de göstermektedir.



Şekil 51-8. Basil pigmenti ve üç renge duyarlı koni pigmentleri tarafından ışığın absorpsiyonu. *(Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, ve Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964. American Association for the Advancement of Science tarafından kaydedilen eğrilerden çizilmiştir.)*

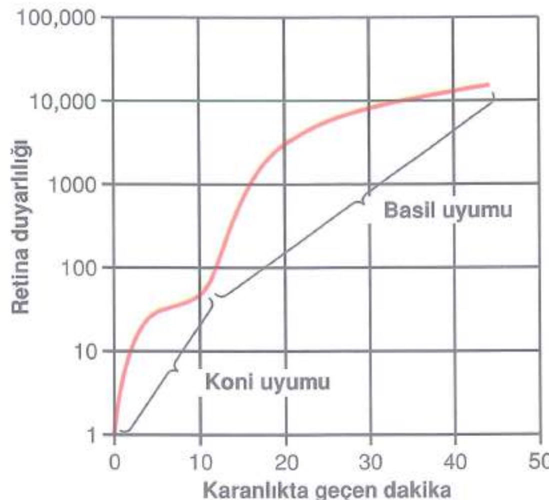
RETİNA DUYARLILIĞININ OTOMATİK OLARAK DÜZENLENMESİ—AYDINLIK VE KARANLIK UYUMU

Bir kişi saatler boyunca parlak ışık altında kalırsa, hem basil, hem de konilerde büyük miktarlarda fotokimyasal madde retinal ve opsine indirgenecektir. Bunun da ötesinde basil ve konilerde retinalin çoğu A vitaminine dönüştürülecektir. Bu iki etkiden dolayı basil ve konilerde ışığa duyarlı kimyasalların kalan miktarı azalır ve bununla uyumlu olarak gözün ışığa duyarlılığı da azalır. Bu durum *aydınlık uyumu* olarak adlandırılır.

Bunun tersine, kişi uzun süre karanlıkta kalırsa, basil ve konilerdeki retinal ve opsinler tekrar ışığa duyarlı pigmentlere dönüştürülür. Bunu yanında A vitamini de daha fazla ışığa duyarlı pigment oluşturmak üzere tekrar retinale dönüştürülür; bu sürecin sonlanması basil ve konilerdeki opsinlerin miktarı tarafından belirlenir. Bu durum *karanlık uyumu* olarak adlandırılır.

Şekil 51-9, saatler boyunca parlak ışığa maruz kalmış bir kişide tam karanlık sürecinde ortaya çıkan karanlık uyumunun gelişimini göstermektedir. Karanlığa ilk girişte retina duyarlılığının çok düşük olduğuna; ancak yaklaşık 1 dakika içinde duyarlılığın 10 kat arttığına dikkat ediniz. Duyarlılıktaki bu 10 kat artış, retinanın daha önceki durumun onda biri kadar ışık şiddetine yanıt verebildiğini ifade eder. Duyarlılık 20 dakika sonunda yaklaşık 6000 kat, 40 dakika sonra ise yaklaşık 25.000 kat artar.

Şekil 51-9'da gösterilen eğrinin tamamı *karanlığa uyum eğrisi* olarak adlandırılır. Ancak, eğrideki çentiğe dikkat ediniz. Görmenin karanlığa uyumu dahil bütün kimyasal olayları konilerde basillerden yaklaşık dört kat hızlı olduğundan, eğrinin ilk kısmını da konilerin adaptasyonu oluşturur. Buna karşın koniler hiç bir durumda karanlıkta basiller kadar duyarlılık değişikliği gösteremez.



Şekil 51-9. Karanlık uyumunda koni ve basil uyumunun ilişkisi görülmektedir.

Dolayısıyla, hızlı uyum özelliklerine rağmen konilerin uyumu sadece birkaç dakika içinde azalmaya başlarken, yavaş uyumu olan basiller dakikalar hatta saatler boyunca uyum göstermeye devam eder ve duyarlılıkları çok büyük oranda artar. Buna ek olarak, 100 veya daha fazla sayıda basilin sinyallerini tek bir gangliyon hücresine iletmesi, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, duyarlılıklarının da birleşerek artmasına (sumasyon etkisi) neden olur.

Aydınlık ve Karanlık Uyumunun Diğer Mekanizmaları. Rodopsin veya renk fotokimyasallarının konsantrasyonlarındaki değişikliğin neden olduğu uyuma ek olarak, gözde ışık ve karanlık uyumu için iki mekanizma daha bulunur. Bunlardan birincisi Bölüm 50'de tartışıldığı gibi, *pupilla boyutunun değişmesidir*. Bu durum pupilla açıklığından giren ışığın miktarında değişikliğe neden olduğu için, saniyenin küçük bir parçası kadar bir zamanda yaklaşık 30 kat uyuma neden olabilir.

Diğer mekanizma, görme zincirinin ardışık basamaklarında yer alan retina nöronları ve beyindeki nöronları ilgilendiren *nöron uyumudur*. Işık yoğunluğu ilk arttığında bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve gangliyon hücreleri tarafından iletilen sinyaller yoğundur. Buna karşın, nöron devrelerinin çeşitli adımlarında bu sinyaller hızla azalır. Fotokimyasal sistemde binlerce kat değişen uyumunun yanında nöron uyumunun derecesi sadece birkaç kat olmakla birlikte, fotokimyasalların tam uyumu için dakikalardan saatlere kadar bir süre gerekli olmasına karşın, nöron uyumu saniyenin küçük bir parçası içinde gerçekleşir.

Görmede Aydınlık ve Karanlık Uyumunun Önemi.

En ileri karanlık uyumu ile en ileri aydınlık uyumunun sınırları arasında, göz ışığa duyarlılığını 500.000 ile 1 milyon kez değiştirebilir ve bu ayarlama aydınlanmadaki değişikliklere karşı otomatik olarak gerçekleşir.

Görüntülerin retina tarafından kaydedilmesi, görüntüdeki hem karanlık hem de aydınlık alanların fark edilmesini gerektirdiği için, reseptörlerin aydınlık alanlara yanıt verip karanlık alanlara yanıt vermemesi açısından retinanın daima uygun duyarlılıkta olması gerekir. Retina uyumunun uygun ayarlanmadığı bir örnek kişinin sinema salonundan çıkarak parlak güneş ışığına girmesidir. Böyle bir durumda görüntüdeki karanlık alanlar bile aşırı derecede parlak görünür ve görüntünün farklı parçaları arasındaki kontrast azalacağından tüm görüntü beyazlaşır. Bu yetersiz görüş, retina görüntünün karanlık alanları tarafından aşırı derecede uyarılmayacak kadar uyum oluncaya kadar devam eder.

Bunun tersine, bir kişi karanlığa ilk girdiğinde retinanın duyarlığı çok zayıf olduğundan görüntüdeki aydınlık alanlar bile retinayı uyaramaz. Karanlık uyumundan sonra aydınlık noktalar retina tarafından kaydedilmeye başlanır. Işık ve karanlık uyumuna uç örnekler vermek gerekirse, güneş ışığının yoğunluğu yıldız ışığınınkinden 10 milyar kere daha fazladır; ancak göz ışık uyumundan sonra güneş ışığı altında, karanlık uyumundan sonra yıldız ışığı altında işlev yapabilir.

RENKLİ GÖRME

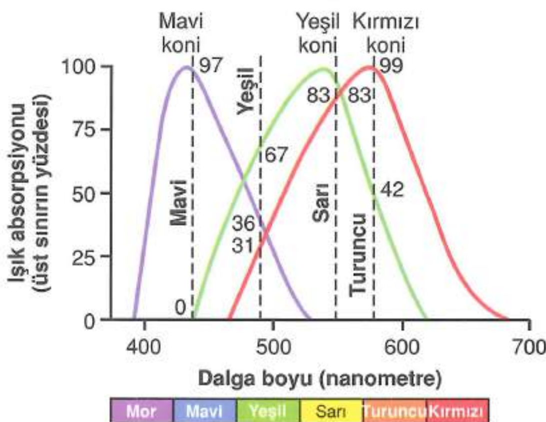
Önceki bölümlerden öğrendiğimiz gibi, farklı koniler ışığın farklı renklerine duyarlıdır. Bu bölümde retinanın görme spektrumundaki renklerin farklı derecelerini ayırt etmesinin mekanizması tartışılmaktadır.

RENK ALGILANMASINDA ÜÇ RENK MEKANİZMASI

Renkli görme ile ilgili tüm kuramlar, iyi bilinen bir gözleme dayanmaktadır. Bu gözleme göre sadece kırmızı, yeşil ve mavi monokromatik (tek renkli) ışıklar, farklı kombinasyonlarda uygun şekilde karıştığında insan gözü renklerin hemen hemen tüm derecelerini fark edebilir.

Üç Tip Koninin Spektral Duyarlılıkları. Renk görme testlerinden anlaşıldığına göre insandaki üç tip koninin spektral duyarlılığı, konilerdeki üç tip pigmentin ışık absorpsiyon eğrileri ile esas olarak aynıdır. **Şekil 51-8**'de ve biraz farklı olarak **Şekil 51-10**'da gösterilen bu eğriler renkli görme olaylarının çoğunu açıklayabilir.

Sinir Sisteminde Rengin Yorumlanması. Bir kişi **Şekil 51-10**'a bakarak 580 nanometre dalga boyundaki turuncu renkli monokromatik ışığın, kırmızı konileri yüzde 99 oranında (ideal şartlardaki en üst uyarılmanın yüzde 99'u), yeşil konileri yüzde 42 oranında uyardığını, mavi konileri ise hiç uyarmadığını söyleyebilir. Buna göre bu örnekte üç tip koninin uyarılma oranları 99:42:0 şeklindedir. Sinir sistemi bu oranlar serisini turuncu olarak yorumlar. Bunun tersine 450 nanometre dalga boyundaki monokromatik mavi ışık, kırmızı konileri 0, yeşil konileri 0, mavi konileri ise 97 uyarılma değerinde uyarır. 0:0:97 şeklindeki bu oranlar serisi sinir sistemi tarafından mavi olarak yorumlanır. Benzer şekilde, uyarılma oranları 83:83:0 olanlar sarı, 31:67:36 olanlar ise yeşil olarak yorumlanır.



Şekil 51-10. Farklı renklere duyarlı konilerin mavi, yeşil, sarı ve turuncu monokromatik ışıklarla uyarılma dereceleri.

Beyaz Işığın Algılanması. Kırmızı, yeşil ve mavi konilerin yaklaşık eşit derecede uyarılması beyaz görme algısına neden olur. Beyaz renge karşılık gelen tek bir ışık dalga boyu olmadığından, yelpazedeki tüm dalga boylarının kombinasyonu beyazdır. Hatta, retinadaki farklı tip konileri eşit olarak uyaran uygun kombinasyonda üç rengin kullanılması ile beyaz algısı oluşturulabilir.

Renk Körlüğü

Kırmızı-Yeşil Renk Körlüğü. Renk algılayan konilerden bir grubunun olmaması durumunda kişi bazı renkleri diğerlerinden ayıramaz. Örneğin normalde bir kişi **Şekil 51-10**'da 525 ile 675 nanometre dalga boyları arasındaki yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı renkleri, kırmızı ve yeşil koniler sayesinde ayırt edebilir. Eğer bu konilerden biri eksik ise kişi bu dört rengi ayırt etmek için bu mekanizmayı kullanamaz ve özellikle kırmızı ve yeşil birbirinden ayırt edilemediğinden bu durum *kırmızı-yeşil renk körlüğü* olarak adlandırılır.

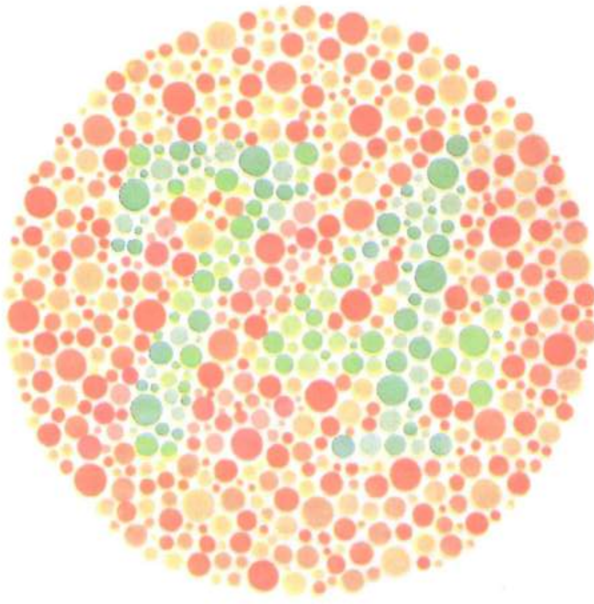
Kırmızı konileri olmayan bir kişi *protanop* olarak adlandırılır ve bu konilerin yokluğundan dolayı genel görsel spektrum, yüksek dalga boyu ucundan belirgin bir şekilde kısalır. Yeşil konileri olmayan renk körü bir kişi *döteranop* olarak adlandırılır bu kişilerde uzun dalga boyuna sahip kırmızı renk algılanabildiği için kişinin görsel spektrum genişliği tamamen normaldir.

Kırmızı-yeşil renk körlüğü neredeyse sadece erkeklerde görülen genetik bir bozukluktur. Kadın X kromozomundaki genler bu konileri kodlar. Renk körlüğünün kadınlarda neredeyse hiç görülmemesinin nedeni iki X kromozomundan en az birinin her bir tipte koni için hemen daima normal bir gen bulundurmasıdır. Erkeklerde sadece bir X kromozomu bulunduğundan eksik gen renk körlüğüne neden olabilir.

Erkeklerde X kromozomu daima babadan değil, anneden alındığı için renk körlüğü anneden oğula taşınır. Bu durumdaki annelere *renk körlüğü taşıyıcısı* denir ve tüm kadınların yaklaşık %8'i bu durumdadır.

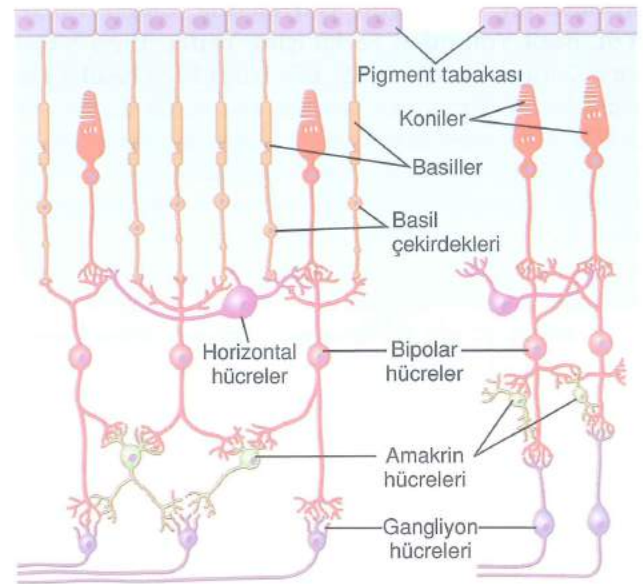
Mavi Zayıflığı. Mavi konilerin tamamen olmaması nadir bir durum olmakla birlikte bazen sayıca yetersiz olabilirler. Genetik olarak geçen bu olgu *mavi zayıflığı* olarak adlandırılır.

Renk Muayenesi Tabloları. Renk körlüğünü hızlıca saptamak için kullanılan bir yöntem, **Şekil 51-11**'de görülen noktalı tablolardır. Bu tablolar birçok değişik renkte noktaların karışımından oluşur. Üst kısımdaki tabloda normal bir kişi "74" okurken, kırmızı-yeşil renk körü bir kişi "21" okur. Alt kısımdaki tabloda ise normal görmeye sahip bir kişi "42" okurken, kırmızı körü bir kişi "2", yeşil körü bir kişi "4" okur.



Şekil 51-11. İki Ishihara tablosu **Üst kısım:** Bu tabloda normal kişi '74' okurken yeşil-kırmızı körlüğü olan kişi '21' okur. **Alt kısım**: Bu tabloda kımızı körlüğü olan (protanop) kişi '2' okurken yeşil körlüğü olan (döteranop) kişi '4' okur. *(Reproduced from Ishihara's Testsfor Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co., Renk körlüğü için buradaki resimlerle tanı konulamaz, testin doğru olması için gerçek tabloların kullanılması gerekir.)*

Bu tabloları farklı konilerin **Şekil 51-10**'da gösterilen spektral duyarlılık eğrileri ile birlikte inceleyen bir kişi, renk körü kişiler tarafından belli renkteki noktalar için nasıl aşırı vurgu yapıldığını kolayca anlayabilir.



Şekil 51-12. Retinanın sinirsel düzenlenmesi. Sol tarafta retinanın perifer kısmı, sağ tarafta fovea kısmı görülmektedir.

RETİNANIN SİNİRSEL İŞLEVİ

Şekil 51-12'de retinanın nöron bağlantılarının esasları gösterilmektedir. Sol kısımda retinanın periferindeki devreler, sağ kısımda ise fovea kısmındaki devreler gösterilmiştir. Farklı nöron hücre tipleri şu şekildedir:

1. Fotoreseptörler—*basiller* ve *koniler*—bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaparak sinyalleri dış pleksiform tabakaya iletir.
2. *Horizontal hücreler*, basil ve konilerden bipolar hücrelere giden sinyalleri dış pleksiform tabakada yatay olarak iletir.
3. *Bipolar hücreler*, basiller, koniler ve horizontal hücrelerden gelen sinyalleri dikey olarak ileterek iç pleksiform tabakaya ulaştıran ve burada gangliyon hücreleri ile amakrin hücrelerle sinaps yapar.
4. *Amakrin hücreler*, sinyali bipolar hücrelerden gangliyon hücrelerine veya yatay düzlemde bipolar hücrelerin aksonlarından gangliyon hücrelerinin dendritlerine ya da diğer amakrin hücrelere olmak üzere iki doğrultuda iletebilirler.
5. *Gangliyon hücreleri,* retinadan sinir sinyallerini optik sinir aracılığıyla beyine ileten hücreler.

Retinada çok belirgin olmayan ve şekilde de gösterilmeyen altıncı bir hücre tipi, *interpleksiform* hücrelerdir. Bu hücreler sinyalleri iç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya doğru geri yönde taşırlar. İnhibitör özellikteki bu sinyallerin dış pleksiform tabakadaki görsel sinyallerin lateral yayılmasını kontrol ettiğine inanılmaktadır. Bu hücrelerin görevi görsel imgenin kontrast derecesini kontrol etmek olabilir.

Konilerden Gangliyon Hücrelerine Giden Görsel Yol, Basil Yolundan Farklı İşlev Yapar. Diğer birçok duysal sistemimizde olduğu gibi retinada da basiller aracılığıyla eski tip görme, koniler aracılığıyla da yeni tip görme söz konusudur. Koni görmesini taşıyan nöron ve sinir lifleri basil görmesini taşıyanlara göre belirgin biçimde daha büyüktür ve aynı zamanda sinyallerin taşınması iki ila beş kez daha hızlıdır. Ayrıca bu iki sistemin nöron yapıları aşağıda anlatıldığı gibi, hafifçe birbirinden farklıdır.

Şekil 51-12'nin sağ kısmında, *retinanın fovea kısmından* çıkan ve hızlı koni sistemini temsil eden yollar görülmektedir. Buradaki doğrudan yolda üç tür hücre bulunur: (1) koniler, (2) bipolar hücreler ve (3) gangliyon hücreleri. Bunlara ek olarak horizontal hücreler inhibitör sinyalleri dış pleksiform tabaka boyunca yatay düzlemde iletirken amakrin hücreler iç pleksiform tabakada sinyalleri yatay düzlemde iletir.

Şekil 51-12'nin sol kısmında, hem basil hem de konilerin bulunduğu retinanın periferindeki nöron bağlantıları görülmektedir. Bu bağlantıların arasında görülen üç bipolar hücre sadece basillerle bağlantı yapar ve evrimsel olarak daha aşağıda bulunan hayvanların çoğunda var olan bir görsel sisteme benzer. Bu bipolar hücrelerden çıkan sinyaller sadece amakrin hücrelere gider; buradan da gangliyon hücrelerine ulaşır. Dolayısıyla, sadece basillerle görme sırasında, doğrudan ilerleyen görsel yolda dört nöron bulunur: (1) basiller, (2) bipolar hücreler, (3) amakrin hücreler ve (4) gangliyon hücreleri. Horizontal hücreler ve amakrin hücreler aynı zamanda yatay bağlantıları sağlar.

Şekil 51-12'de görülen retina periferindeki diğer iki bipolar hücre, hem basil hem de konilerle bağlantılıdır ve çıktıları hem doğrudan hem de amakrin hücreler aracılığıyla gangliyon hücrelerine ulaşır.

Retina Nöronları Tarafından Serbestlenen Nörotransmiterler. Retinadaki sinaptik ileti için kullanılan nörotransmiterlerin tümü tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bununla birlikte hem basil hem de koniler, bipolar hücreler ile yaptıkları bağlantılarda *glutamat* kullanırlar.

Histolojik ve farmakolojik çalışmalar amakrin hücrelerin *gama-aminobütirik asit (GABA), glisin, dopamin, asetilkolin* ve *indolamin* de dahil olmak üzere en az sekiz tip transmiter kullandıklarını göstermiştir. Bu maddelerin tümü normal şartlarda inhibitör transmiter olarak işlev yapar. Bipolar, horizontal ve interpleksiform hücrelerin ileticileri tam olarak bilinmemekle birlikte, en azından bazı horizontal hücreler inhibitör transmiterler kullanır.

Retina Nöronlarında Oluşan Sinyallerin Çoğunun İletimi Aksiyon Potansiyelleri ile Değil, Elektrotonik İletim ile Meydana Gelir. Görsel sinyalleri daima aksiyon potansiyelleri şeklinde ileten retina nöronları sadece gangliyon hücreleridir ve bu sinyalleri optik sinir aracılığıyla beyine kadar ulaştırırlar. Nadiren amakrin hücrelerden de aksiyon potansiyelleri kaydedilebilir; ancak bu aksiyon potansiyellerinin önemi anlaşılamamıştır. Geri kalan tüm diğer retina nöronları görsel sinyalleri aşağıda açıklandığı şekilde *elektrotonik* iletim ile iletirler.

Elektrotonik iletim, elektrik akımının, uyarılma noktasından sinaps bölgesine kadar yol boyunca aksiyon potansiyelleri oluşmadan nöron sitoplazması ve aksonlarda doğrudan akmasıdır. Basil ve konilerde bile görme sinyallerinin oluştuğu dış segmentten sinaptik gövdeye kadar olan iletim elektrotonik yapıdadır. Öyle ki, basil veya koninin dış segmentinde ışığa yanıt olarak hiperpolarizasyon oluştuğunda hemen hemen aynı derecede hiperpolarizasyon, aksiyon potansiyeline gerek olmaksızın sitoplazmada doğrudan elektrik akımı akışı şeklinde sinaptik gövdeye kadar taşınır. Daha sonra basil veya koniden serbestlenen nörotransmiter madde bipolar veya horizontal bir hücreyi uyardığında giriş noktasında oluşan sinyal, çıkış noktasına kadar yine aksiyon potansiyelleri ile değil; doğrudan elektrik akımının akması şeklinde iletilir.

Elektrotonik iletimin önemi, sinyal gücüne göre *dereceli bir* iletim sağlamasıdır. Dolayısıyla basil ve konilerde hiperpolarize eden çıktı sinyalinin gücü, aksiyon potansiyelinde olduğu gibi hep veya hiç şeklinde değil doğrudan aydınlatma şiddetine bağlıdır.

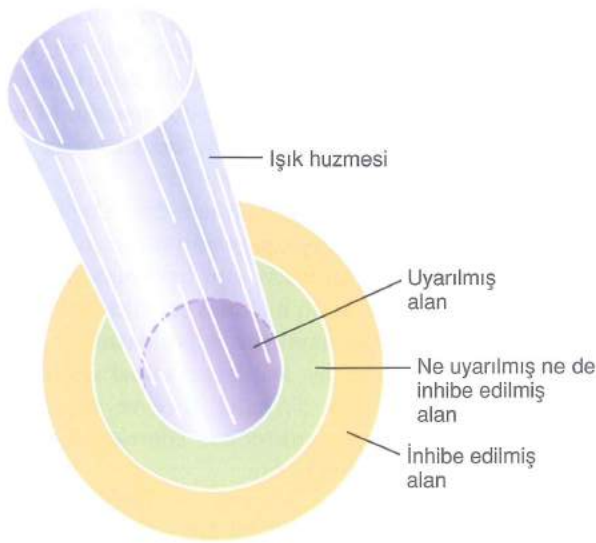
Görsel Kontrastı Artıran Lateral İnhibisyon—Horizontal Hücrelerin İşlevi

Şekil 51-12'de görüldüğü gibi horizontal hücreler, basil ve konilerin sinaptik gövdeleri arasında yatay bağlantılar yaparken bipolar hücrelerin dendritleri ile de bağlantılıdır. Horizontal hücrelerin çıktıları *daima inhibitördür*. Dolayısıyla, bu yatay bağlantılar diğer tüm duysal sistemlerde de önem taşıyan lateral inhibisyon olgusunu sağlarlar. Bu olgu görsel imgenin uygun görsel kontrast ile iletilmesine yardımcı olur. Bu olgu **Şekil 51-13**'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, küçük bir ışık alanı retina üzerinde odaklanmıştır. Işığın etkilediği alanın en merkezi kısmından gelen görsel yollar uyarılırken, bunun çevresindeki alan inhibe edilir. Başka bir deyişle, uyarıcı sinyalin retinanın pleksiform tabakasındaki dendrit ve aksonlardan oluşan dallanmalarla geniş bir alana yayılması, horizontal hücrelerin çevreleyen alanlarda lateral inhibisyon yapması sayesinde engellenir. Bu durum, görsel imgenin kenar kontrastlarının iletilmesinde yüksek görsel keskinlik için gereklidir.

Bazı amakrin hücreler de olasılıkla retinanın iç pleksiform tabakasında ilave bir lateral inhibisyon sağlayarak görsel kontrastın artırılmasına katkıda bulunur.

Depolarize ve Hiperpolarize Olan Bipolar Hücreler

İki tür bipolar hücre görsel yolda birbirine zıt olarak uyarıcı ve inhibitör sinyaller oluştururlar: (1) *Depolarize olan* bipolar hücreler ve (2) *hiperpolarize olan* bipolar



Şekil 51-13. Küçük bir ışık huzmesinin retinada neden olduğu uyarılma ve inhibisyon alanları ile lateral inhibisyon mekanizmasının prensibi görülmektedir.

hücreler. Bu şekilde, basiller ve koniler uyarıldığında bazı bipolar hücreler uyarılırken diğerleri hiperpolarize olur.

Bu farklı durum için iki olası açıklama vardır. Bu açıklamalardan biri, iki tip bipolar hücrenin birbirinden tamamen farklı yapıda olmasıdır. Buna göre, bir tip bipolar hücre basil ve konilerden serbestlenen nörotransmiter olan glutamata depolarize olarak yanıt verirken; diğer tip hiperpolarize olarak yanıt verir. Bir diğer olasılık ise bazı bipolar hücrelerin uyarıyı doğrudan basil ve konilerden alırken diğerlerinin sinyalleri horizontal hücreler aracılığıyla almasıdır. Horizontal hücreler inhibitör hücreler olduğundan, bu durum bipolar hücrede ortaya çıkacak elektriksel yanıtın yükünü de değiştirecektir.

İki tür bipolar yanıtın mekanizması ne olursa olsun, bu olgunun önemi bipolar hücrelerin yarısının pozitif diğer yarısının ise negatif sinyaller iletmesidir. Daha sonra göreceğimiz gibi, görsel bilginin beyne taşınmasında hem negatif hem de pozitif sinyaller kullanılır.

Depolarize ve hiperpolarize olan bipolar hücreler arasındaki bu ters yöndeki ilişkinin bir başka önemli yanı, horizontal hücrelerin yaptığına ek olarak ikinci bir lateral inhibisyon mekanizması oluşturmasıdır. Depolarize ve hiperpolarize olan bipolar hücreler yanyana dizilmiş olduğundan, görsel imgedeki kontrast sınırı tam da iki komşu fotoreseptör arasında bulunsa bile, bu mekanizma kontrast sınırlarının ayrılmasını sağlar. Buna karşılık horizontal hücrelerin oluşturduğu lateral inhibisyon mekanizması ise çok daha büyük uzaklıklar için geçerlidir.

Amakrin Hücreler ve İşlevleri

Morfolojik ve histokimyasal olarak yaklaşık 30 tip amakrin hücre tanımlanmıştır. Yarım düzine kadar farklı tipte amakrin hücrenin işlevleri belirlenmiş ve bunların tümü birbirinden farklı olarak bulunmuştur.

- Amakrin hücrelerin bir tipi, koniden bipolar hücreye, buradan amakrin hücreye, buradan da gangliyon hücresine uzanan koni görüşüne ait doğrudan yolun bir parçasıdır.
- Bir başka amakrin hücre tipi süregelen bir görsel sinyalin başlangıcında kuvvetli bir şekilde yanıt verirken, bu yanıt kısa sürede sonlanır.
- Bir diğer amakrin hücre tipi görsel sinyalin bitiminde kuvvetli bir şekilde yanıt verirken bu yanıt yine kısa bir sürede sonlanır.
- Amakrin hücrelerin bir başka tipi, yönden bağımsız olarak basitçe aydınlatmadaki değişikliğe, ışığın açılması ya da kapanmasına yanıt verir.
- Yine bir başka tip amakrin hücre bir görüntünün retina boyunca özgül bir yönde hareket etmesine yanıt verir; bu nedenle amakrin hücrelere *yöne duyarlı* da denir.

Anlaşıldığı kadarıyla, birçok ya da çoğu amakrin hücre ara nöronlardır ve görsel imgenin retinadan ayrılmadan önceki çözümlenmesine yardımcı olurlar.

GANGLİYON HÜCRELERİ VE OPTİK SİNİR LİFLERİ

Her bir retina yaklaşık 100 milyon basil ve 3 milyon koni içerirken, gangliyon hücrelerinin sayısı sadece yaklaşık 1,6 milyon kadardır. Dolayısıyla, ortalama 60 basil ve 2 koni hücresinin getirdiği sinyaller bir gangliyon hücresi üzerinde birleşerek optik sinir lifleri ile beyne iletilir.

Buna karşın retinanın merkezi ile periferi arasında belirgin farklılıklar vardır. *Merkezdeki fovea* bölgesine yaklaştıkça basil ve koniler boyut olarak incelirken, her bir optik sinir lifine bağlantı yapan basil ve koni sayısı azalır. Bu etkenler retinanın merkezine doğru giderek görme keskinliğini arttırır. Merkezdeki foveada sadece ince konilerden 35.000 civarında bulunur ve basil yoktur. Aynı zamanda, **Şekil 51-12**'de gösterildiği gibi, retinanın bu bölgesinden kaynaklanan optik sinir liflerinin sayısı ile koni sayısı neredeyse tamamen eşittir. Bu durum, çevredeki zayıf görme keskinliğine oranla merkezdeki yüksek derecede görme keskinliğini açıklar.

Merkezdeki ve periferdeki retina arasında bir başka fark, periferdeki retina alanlarının zayıf ışığa çok daha duyarlı olmasıdır. Bu durum kısmen basillerin ışığa konilerden 30 ila 300 kez daha duyarlı olmasından kaynaklanır; ancak bir başka olgu da, retinanın perifer kısımlarında 200 kadar basil hücresinin tek bir optik sinir lifi üzerinde birleşerek sinyali büyütmesidir. Böylelikle basillerden gelen sinyaller toplanarak periferdeki gangliyon hücrelerinin ve bunlarla bağlantılı optik sinir liflerinin daha da yoğun uyarılmasını sağlar.

Retinadaki Gangliyon Hücreleri ve Bunların Bağlantılı Alanları

W, X ve Y Hücreleri. Kedilerde yapılan ilk çalışmalarda yapılarındaki ve işlevlerindeki farklılığa dayandırılarak W, X ve Y hücreleri olmak üzere 3 farklı tipte retinal gangliyon hücresi tanımlanmıştır.

W hücreleri, küçük bipolar hücreler ve amakrin hücreler yoluyla uyarılarının büyük kısmını basillerden alırlar ve sinyalleri kendi optik sinir liflerinde yavaş hızda iletirler. Periferal retinada büyük alana sahiptirler, görme alanında bir yönde hareketi saptamaya duyarlıdırlar ve olasılıkla karanlık koşullarda kaba basil görmesi için de önemlidirler.

X hücrelerinin dendiritleri retinada çok geniş yayılmadığından alanları küçüktür. Bu nedenle sinyalleri retina alanlarını kesin şekilde temsil eder ve dolayısıyla görsel imgenin ince detayları esas olarak X hücreleri tarafından iletilir. Aynı zamanda, her bir X hücresi en az bir koniden girdi aldığından, tüm renkli görmeden olasılıkla X hücreleri sorumludur.

Y hücreleri gangliyon hücreleri içinde en büyük olanlarıdır ve sinyallerini beyne 50 metre/saniye veya daha yüksek hızda iletirler. Yaygın dendritik alanları bulunduğundan geniş retina bölgelerinden sinyaller toplarlar. Y hücreleri görsel imgedeki hızlı değişimlere yanıt verirler. Bu gangliyon hücreleri tahminen görsel alanın herhangi bir yerindeki yeni ortaya çıkan bir olayı, yeri hakkında kesin bir doğruluk olmaksızın sinir sistemine neredeyse anlık olarak bildirerek gözlerin uyarıcı harekete doğru yönlenmesi için uygun ipuçları sağlarlar.

P ve M hücreleri. Primatlarda retina gangliyon hücrelerinin farklı bir sınıflaması kullanılır. Herbiri görsel sahnenin farklı özelliklerine karşı yanıt oluşturan en az 20 farklı tipte retina gangliyon hücresi tanımlanmıştır. Bazı hücreler özel bir yönde harekete ya da lokalizasyona en iyi yanıtı oluştururlarken diğerleri özel renkler ya da ışıkta artma ya da azalma gibi ince detayları yanıtlarlar. İnsan dahil primatlarda yoğun olarak çalışılmış 2 genel sınıf retina gangliyon hücresi *magnaselüler (M)* ve *parvoselüler (P)* hücreler olarak adlandırılırlar.

P hücreleri (*beta* hücreleri ya da merkezi retinadaki *midget* gangliyon hücreleri olarak da bilinirler) talamusun *lateral genikulat çekirdeğin* parvoselüler (küçük hücreli) tabakalarına uyarılarını ulaştırırlar. M hücreleri (*alfa* ya da *parasol* hücreleri olarak da adlandırılırlar) talamusun lateral genikulat çekirdeğin magnoselüler (büyük hücreli) tabakalarına uyarılarını ulaştırırlar. Bölüm 52'de tartışılacağı gibi lateral genikulat çekirdek bilgileri sırasıyla optik traktus üzerinden görsel kortekse iletir. P ve M hücreleri arasındaki temel farklılıklar aşağıdaki gibidir:

1. P hücrelerinin reseptif alanı M hücrelerininkinden çok daha küçüktür.
2. P hücrelerinin aksonları elektrik akımını M hücrelerine göre daha yavaş iletir.
3. M hücrelerinin yanıtı çok daha geçici olmasına rağmen P hücrelerinin uyarana özellikle de renk uyaranlarına yanıtı uzun olabilir.
4. M hücreleri renk uyaranına hassas değilken P hücreleri uyaranın renklerine genellikle duyarlıdır.
5. Düşük kontrasta, siyah ve beyaz uyarana M hücreleri P hücrelerinden çok daha duyarlıdır.

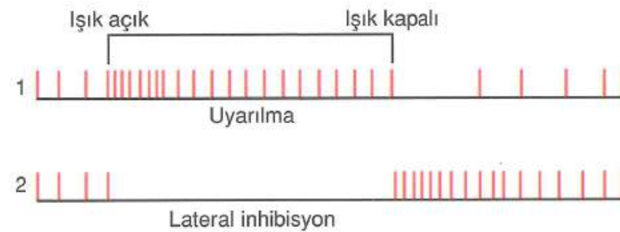
M ve P hücrelerinin temel işlevleri farklılıklarından anlaşılmaktadır: P hücreleri, ince detaylarla ve farklı renklerle ilişkili görsel sinyallere çok fazla duyarlıdır fakat kontrastı düşük sinyallere ise görece duyarsızdır. M hücreleri ise kontrastı düşük uyarana ve hızlı hareket eden görsel sinyallere oldukça duyarlıdır.

Işığa duyarlı retinal gangliyon hücrelerinin üçüncü bir tipi *melanopsin* adlı kendi ışık pigmentini içeren hücreler olarak tanımlanmıştır. Bu hücre tipi hakkında çok daha az şey bilinmektedir fakat bu hücreler özellikle sirkadiyan ritm üreticisi olan hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği gibi beynin görme dışı alanlarına temel sinyallerini gönderirler. Olasılıkla bu sinyaller gece ve gündüz ile fizyolojik değişiklikleri senkronize ederek sirkadiyen ritmin kontrolüne yardımcı olur.

GANGLİYON HÜCRELERİNİN UYARILMASI

Gangliyon Hücrelerinde Kendiliğinden Ortaya Çıkan Sürekli Aksiyon Potansiyelleri. Optik sinirin beyne ulaşan uzun lifleri gangliyon hücrelerinden başlar. Retinadaki basillerin, konilerin ve bipolar hücrelerin kullandığı elektrotonik yöntem, yolun uzun olması nedeniyle uygun değildir. Bu nedenle gangliyon hücreleri sinyallerini tekrarlayan aksiyon potansiyelleri şeklinde iletir. Bunun ötesinde, gangliyon hücreleri uyarılmadıkları zamanlarda bile saniyede 5 ila 40 arasında sürekli uyarılar oluştururlar. Oluşan görsel sinyaller arka planda var olan bu spontan gangliyon hücresi ateşlemesinin üzerine biner.

Işık Yoğunluğundaki Değişikliklerin İletilmesi—Açık-Kapalı Yanıtı. Daha önce söz edildiği gibi, birçok gangliyon hücresi özellikle ışık yoğunluğundaki *değişikliklerle* uyarılır. Bu durum **Şekil 51-14**'te sinir uyaranlarının kayıtları ile gösterilmiştir. Üst kısımda ışık ilk açıldığında saniyenin küçük bir birimi içinde ortaya çıkan ancak daha sonra saniyenin takip eden birimlerinde azalan uyarılar görülmektedir. Alt kısımdaki kayıt ışık alanının hemen yan tarafındaki bir gangliyon hücresinden yapılmıştır ve bu hücre lateral inhibisyondan dolayı ışık açıldığı zaman belirgin şekilde inhibe olur. Daha sonra ışık kapatıldığında bunun tersi bir etki ortaya çıkar.



Şekil 51-14. Gangliyon hücresinin ışığa yanıtları. (*1*) Işık noktası ile uyarılmış alan ve (*2*) uyarılmış alana komşu alan. Komşu alandaki gangliyon hücresi lateral inhibisyon mekanizması ile baskılanmıştır. *(Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955'den değiştirilerek.)*

Dolayısıyla, bu kayıtlar "açık-kapalı" ve "kapalı-açık" yanıtları olarak adlandırılır. Işığa yanıt olarak ortaya çıkan bu yanıtların birbirine ters olan yönleri sırasıyla depolarize olan ve hiperpolarize olan bipolar hücreler tarafından oluşturulur ve bu yanıtların geçici özellikleri en azından kısmen, olasılıkla kendileri de benzer geçici yanıtlar veren amakrin hücreler tarafından oluşturulur.

Gözlerin ışık yoğunluğundaki *değişikliği* fark etme yeteneği hem periferdeki hem de merkezdeki retinada çok iyi gelişmiştir. Örneğin görme alanı boyunca uçan küçük bir sivrisinek anlık olarak algılanırken, bunun tersine hareketsiz olarak duran bir sivrisinek görsel fark etme eşiğinin altında kalır.

Görsel Sahnedeki Kontrastları Tanımlayan Sinyallerin İletilmesi—Lateral İnhibisyonun Rolü

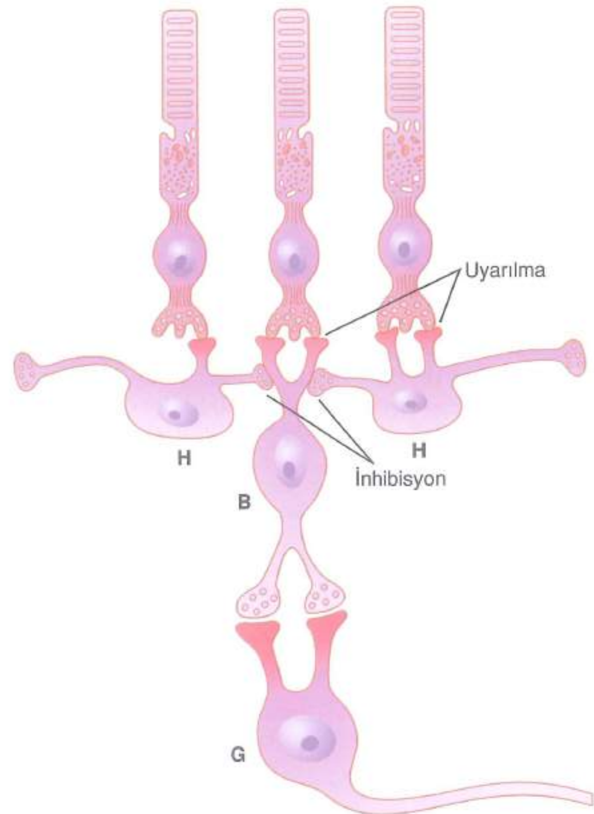
Birçok gangliyon hücresi esas olarak görüntüdeki kontrast oluşturan kenarlara yanıt verir. Bu durum görüntü şablonunun beyne iletilmesi için asıl yöntem gibi görünmektedir. Retinanın tamamına, tüm fotoreseptörleri eşit derecede uyaracak yaygın bir ışık uygulandığında kontrast tipteki gangliyon hücreleri ne uyarılır, ne de inhibe olur. Bunun nedeni, fotoreseptörlerden depolarize olan bipolar hücreler aracılığı ile iletilen *doğrudan* sinyallerin uyarıcı özellikteyken, hiperpolarize olan bipolar ve horizontal hücreler aracılığı ile *lateral* yönde iletilen sinyallerin daha çok inhibitör özellikte olmasıdır. Böylece, bir yoldan giden doğrudan uyarıcı yanıt olasılıkla yan yollardan giden inhibitör sinyaller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Üzerinde üç fotoreseptör bulunan buna uygun bir nöron devresi **Şekil 51-15**'de gösterilmiştir. Ortada bulunan reseptör depolarize olan bir bipolar hücreyi uyarır. Üç reseptörün hepsi de aynı anda ışık ile uyarılırsa inhibitör özellikteki horizontal hücreler aracılığıyla aynı bipolar hücre ile bağlantılı olan kenarlardaki iki reseptör doğrudan uyarıcı sinyali etkisiz hale getirirler.

Şimdi de, görsel sahnede kontrast bir sınır varsa ne olur, bunu açıklayalım. Yine **Şekil 51-15**'e bakarak ortadaki fotoreseptörün parlak bir ışık alanı ile uyarılırken kenarlardaki reseptörlerin karanlıkta olduğunu varsayalım. Parlak alan bipolar hücre aracılığı ile doğrudan yolu uyarır. Yandaki fotoreseptörlerden biri karanlıkta olduğundan horizontal hücrelerden biri de uyarılmamış durumda kalır. Böylece bu horizontal hücre, bipolar hücreyi inhibe etmez ve bu da bipolar hücrenin daha da fazla uyarılmasına neden olur. Dolayısıyla, görsel bir kontrast varlığında doğrudan ve yan yollar ile sinyaller birbirini kuvvetlendirir.

Özetle, diğer çoğu duysal sistemde lateral inhibisyon ne şekilde işlev yapıyorsa gözde de aynı işlevi yapar ve kontrastın algılanmasını ve kuvvetlendirilmesini sağlar.

Renk Sinyallerinin Gangliyon Hücreleri ile İletilmesi

Tek bir gangliyon hücresi sadece birkaç tane veya çok sayıda koni tarafından uyarılabilir. Üç tip koni—kırmızı, yeşil ve mavi—aynı gangliyon hücresini uyardığında, gangliyon hücresi tarafından iletilen sinyal renk yelpazesinin içindeki herhangi bir rengin neden olduğu sinyal ile aynıdır. Dolayısıyla, gangliyon hücresinden iletilen sinyalin farklı renklerin algılanmasında bir rolü yoktur ve "beyaz" olarak algılanan bir sinyaldir.



Şekil 51-15. Retinada basiller, horizontal hücreler (*H*), bipolar hücre (*B*) ve gangliyon hücresinin (*G*) tipik düzenlenmesi. Basiller, bipolar hücreler ve horizontal hücreler arasındaki kavşaklarda uyarılma, horizontal hücreler ile gangliyon hücreleri arasında ise inhibisyon olduğu görülmektedir.

Buna karşın, bazı gangliyon hücreleri sadece bir renk tipindeki koni tarafından uyarılırken bir ikincisi tarafından inhibe edilir. Örneğin bu durum kırmızı ve yeşil koniler için sıklıkla ortaya çıkar ve kırmızı uyarılmaya neden olurken yeşil inhibisyona neden olur veya bunun tersi olabilir.

Aynı tipte çapraz bir etki bir yanda mavi koniler; diğer yanda da kırmızı ve yeşil konilerin kombinasyonu (her ikisi sarı renk ile uyarılır) ile görülebilir ve mavi ve sarı renkler arasında çapraz bir uyarılma-inhibisyon ilişkisi meydana getirir.

Renklerin bu zıt etkilerinin mekanizması şu şekildedir: Bir renk tipindeki koni, depolarize olan bipolar hücre aracılığıyla doğrudan yoldaki gangliyon hücresini uyarırken; diğer renk tipindeki koni, hiperpolarize olan bir bipolar hücre aracılığıyla dolaylı inhibitör yoldaki gangliyon hücresini inhibe eder.

Bu renk-kontrast mekanizmasının önemi, retinanın renkleri ayırt etmeye başladığı bir mekanizma olmasıdır. Dolayısıyla, her bir renk-kontrast tipte gangliyon hücresi

bir renk tarafından uyarılırken, "rakip" renk tarafından inhibe olur. Sonuç olarak, renk analizi retinada başlar ve tamamen beyne ait bir işlev değildir.

Kaynaklar

Bloomfield SA, Völgyi B: The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. Nat Rev Neurosci 10:495, 2009.

Dhande OS, Huberman AD: Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. Curr Opin Neurobiol 24:133, 2014.

Do MT, Yau KW: Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. Physiol Rev 90:1547, 2010.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117, 2001.

Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. Nat Rev Neurosci 4:563, 2003.

Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment. Trends Neurosci 31:27, 2008.

Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al: Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies. Physiol Rev 88:639, 2008.

Huberman AD, Niell CM: What can mice tell us about how vision works? Trends Neurosci 34:464, 2011.

Imamoto Y, Shichida Y: Cone visual pigments. Biochim Biophys Acta 1837:664, 2014.

Luo DG, Xue T, Yau KW: How vision begins: an odyssey. Proc Natl Acad Sci U S A 105:9855, 2008.

Masland RH: The neuronal organization of the retina. Neuron 76:266, 2012.

Masland RH: The tasks of amacrine cells. Vis Neurosci 29:3, 2012.

Okawa H, Sampath AP: Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse. Physiology (Bethesda) 22:279, 2007.

Orban T, Jastrzebska B, Palczewski K: Structural approaches to understanding retinal proteins needed for vision. Curr Opin Cell Biol 27:32, 2014.

Schmidt TM, Do MT, Dacey D, et al: Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. J Neurosci 31:16094, 2011.

Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN: Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. J Biol Chem 287:1649, 2012.

Solomon SG, Lennie P: The machinery of colour vision. Nat Rev Neurosci 8:276, 2007.

Vaney DI, Sivyer B, Taylor WR: Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. Nat Rev Neurosci 13:194, 2012.

Yau KW, Hardie RC: Phototransduction motifs and variations. Cell 139:246, 2009.



BÖLÜM 52

Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi

GÖRME YOLLARI

Şekil 52-1, iki retinadan *görme korteksine*, ana görme yollarını göstermektedir. Görsel sinir uyarıları retinaları, *optik sinirler* yoluyla terk eder. *Optik kiazma*da, retinaların nazal yarılarından gelen optik sinir lifleri, diğer göz temporal retinalarından gelen optik sinir liflerine katılıp *optik traktus*u oluşturmak için, karşı tarafa geçer. Her bir optik traktusun lifleri, talamusun *dorsal lateral genikülat çekirdeğinde* sinaps yapar ve buradan, *genikülokalkarin* lifler, *optik radyasyon* (*genikülokalkarin traktus* olarak da adlandırılır) yoluyla medyal oksipital lobun *kalkarin fissür bölgesindeki primer görme korteksine* geçer.

Görme lifleri aynı zamanda beynin daha eski birkaç bölgesine de giderler: (1) Olasılıkla, vücutta gece ve gündüz oluşan çeşitli fizyolojik değişimleri senkronize eden sirkadiyen ritmin kontrolünü sağlamak üzere, optik traktustan *hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğine;* (2) önemli cisimlere odaklanmak için gözün refleks hareketlerini ve pupilla ışık refleksini sağlamak üzere orta beyindeki *pretektal çekirdeklere;* (3) iki gözün hızlı doğrusal hareketlerini kontrol etmek için *süperiyor kollikulusa* ve (4) olasılıkla, vücudun bazı davranışsal işlevlerini kontrole yardım etmek üzere, talamusun *ventral lateral genikülat çekirdeğine* ve onu çevreleyen beynin bazal bölgelerine ulaşır.

Böylece, görme yolları, orta beyin ve ön beynin tabanına uzanan *eski sistem,* görsel sinyallerin oksipital loblarda lokalize olan görme korteksine doğrudan iletilmesini sağlayan *yeni sistem* şeklinde kabaca ikiye ayrılabilir. İnsanlarda yeni sistem, görsel şeklin, renklerin ve diğer bilinçli görmenin gerçekliğinin hemen tüm yönleriyle algılanmasından sorumludur. Bunun aksine, birçok ilkel hayvanda, memelilerde görme korteksinin kullanılmasıyla aynı şekilde, görsel şekil bile; süperiyor kollikulus kullanılarak, eski sistem tarafından tanınır.

TALAMUSUN DORSAL LATERAL GENİKÜLAT ÇEKİRDEĞİNİN İŞLEVİ

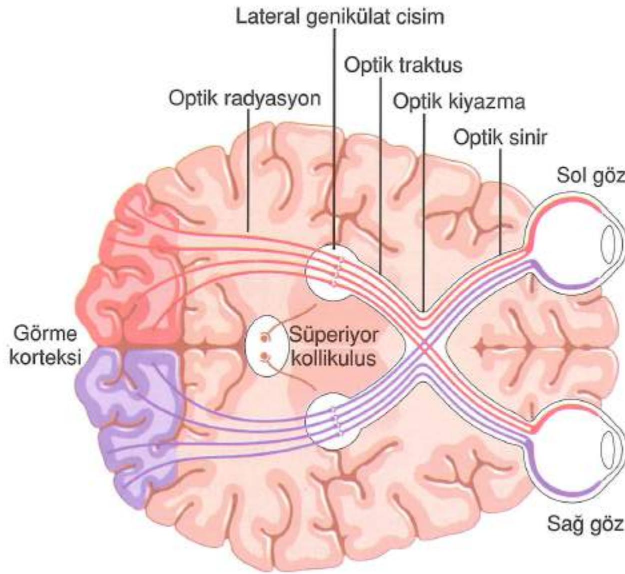
Yeni görme sisteminin optik sinir lifleri, **Şekil 52-1**'de gösterildiği gibi, lateral genikülat cisim olarak da adlandırılan, talamusun arka ucunda yerleşik, *dorsal lateral genikülat çekirdekte* sonlanırlar. Dorsal lateral genikülat çekirdek iki temel işlev görür: Birincisi, görsel bilgiyi *optik radyasyon* (*genikülokalkarin traktus* da denir) yoluyla optik traktustan *görme korteksine* iletir. Bu iletme işlevi o kadar kusursuzdur ki, retinadan görme korteksine uzanan yol boyunca yüksek derecede uzaysal doğrulukta, doğrudan birebir iletim vardır.

Optik kiyazmayı geçtikten sonra, optik traktustaki liflerin yarısı bir gözden, diğer yarısı diğer gözden elde edilen, iki retina üzerinde kendilerine karşılık gelen noktaları temsil eder. Bununla beraber, iki gözden gelen sinyaller, dorsal lateral genikülat çekirdek içinde birbirinden ayrı tutulurlar. Bu çekirdek, altı nükleer tabakadan oluşur. II., III. ve V. tabakalar (önden arkaya) uyarıları aynı taraf retinanın lateral yarısından alırlar; oysa, 1, IV. ve VI. tabakalar uyarıları karşı göz retinasının medyal yarısından alırlar. İki gözün birbirine karşılık gelen retina alanları, eşleşmiş tabakalarda birbiri üstüne yerleşmiş nöronlarla bağlantı kurarlar ve benzer paralel ileti, görme korteksine kadar tüm yol boyunca korunur.

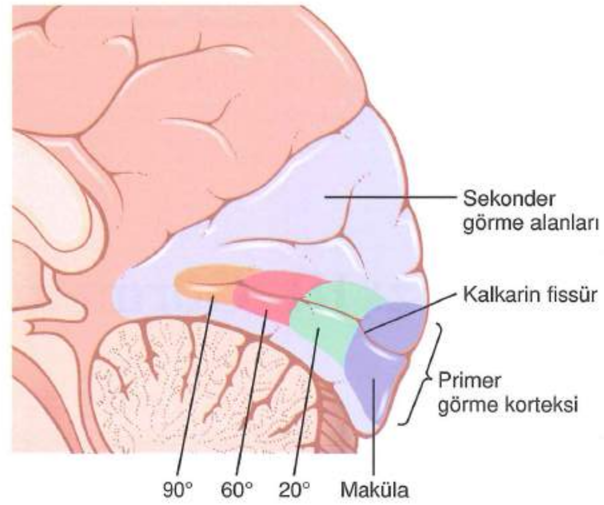
Dorsal lateral genikülat çekirdeğin ikinci önemli işlevi, görme korteksine sinyallerin iletilmesinde, -kortekse sinyallerin ne kadarının geçmesine izin verileceğini kontrol etmek için- "kapı" görevi yapmaktır. Çekirdek, kapı geçiş kontrol sinyallerini iki ana kaynaktan alır: (1) primer görme korteksinden geriye, lateral genikülat çekirdeğe dönen *kortikofugal liflerden* ve (2) *mezensefalonun retiküler alanlarından.* Bunların ikisi de inhibitördür ve uyarıldıklarında, dorsal lateral genikülat çekirdeğin seçilmiş bölümleri yoluyla iletiyi engellerler. Her iki kapı devresi, geçmesine izin verilen görsel bilginin belirgin hale getirilmesine yardımcı olur.

En sonunda, dorsal lateral genikülat çekirdek, başka bir yolla daha ayrıma tabi tutulur:

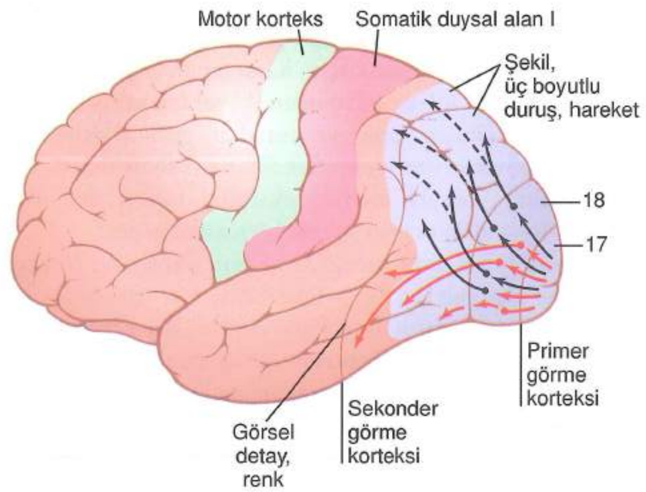
1. I. ve II. tabakalar büyük nöronlar içerdikleri için *magnoselüler tabakalar* olarak adlandırılırlar. Bu nöronlar girdilerinin hemen hemen tamamını büyük *M tipi retinal gangliyon hücrelerinden* alırlar. Bu magnoselüler sistem, görme korteksine *hızlı bir iletim yolu* sağlar. Bununla birlikte, bu sistem renk körüdür; sadece siyah ve beyaz bilgisini taşır. Üstelik, M gangliyon hücresi fazla olmadığından ve dendritleri retinada geniş bir alana yayıldığından birebir iletim zayıftır.



Şekil 52-1. Gözlerden görme korteksine temel görme yolları. *(Polyak SL'den modifiye edilmiştir. The Retina. University of Chicago, 1941)*



Şekil 52-2. Medyal oksipital korteksin kalkarin fissür alanındaki görme korteksi.



Şekil 52-3. Görsel uyarıların primer görme korteksinden oksipital ve paryetal kortekslerin yan yüzlerindeki sekonder görme alanlarına iletilmesi. Şekilde, üç boyutlu duruş ve hareketi temsil eden sinyallerin temel olarak, oksipital lobun üst bölümlerine ve paryetal lobun arka bölümlerine iletildiğine dikkat ediniz. Tersine, görsel detay ve rengi taşıyan sinyaller, temel olarak oksipital lobun anteroventral bölümüne ve arka temporal lobun ön bölümüne iletilir.

2. III. ila VI. tabakalar *parvoselüler tabakalar* olarak adlandırılırlar; çünkü küçükten orta boya değişen çok sayıda nöronlar içerirler. Bu nöronlar girdilerinin neredeyse tamamını renkleri ve hassas birebir uzaysal bilgiyi taşıyan; ancak yüksek hızdan ziyade orta derecede bir ileti hızına sahip, *P tipi retina gangliyon hücrelerinden* alırlar.

GÖRME KORTEKSİNİN ORGANİZASYONU VE İŞLEVİ

Şekil 52-2 ve **52-3** başlıca oksipital lobun medyal yüzeyinde yerleşimli *görme korteksini* göstermektedir. Diğer duysal sistemlerin kortikal temsilinde olduğu gibi, görme korteksi *primer görme korteksi* ve *sekonder görme alanlarına* ayrılır.

Primer Görme Korteksi. Primer görme korteksi (bkz. **Şekil 52-2**), *kalkarin fissür alanında* bulunur, her bir oksipital korteksin *iç tarafındaki oksipital kutuptan* öne doğru genişler. Bu alan gözlerden gelen direk görme sinyallerinin son durağıdır. **Şekil 52-2**'de gösterildiği gibi, retinanın daha periferinden gelen sinyaller kutbun önünde ve kalkarin fissür boyunca konsantrik yarım çemberlerde ya da içlerinde sonlanırlarken, retinanın maküler alanından gelen sinyaller oksipital kutbun hemen yakınında sonlanırlar. Retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü aşağıda temsil edilir.

Şekilde makülayı temsil eden geniş alana dikkat ediniz. Retinal foveanın sinyallerini ilettiği bölge de tam burasıdır. Fovea, en yüksek düzeyde görme keskinliğinden sorumludur. Retina alanı açısından kıyaslandığında, fovea primer görme korteksinde; retinanın en perifer bölümlerinde temsil edildiğinden birkaç yüz katı kadar bir alanla temsil edilir.

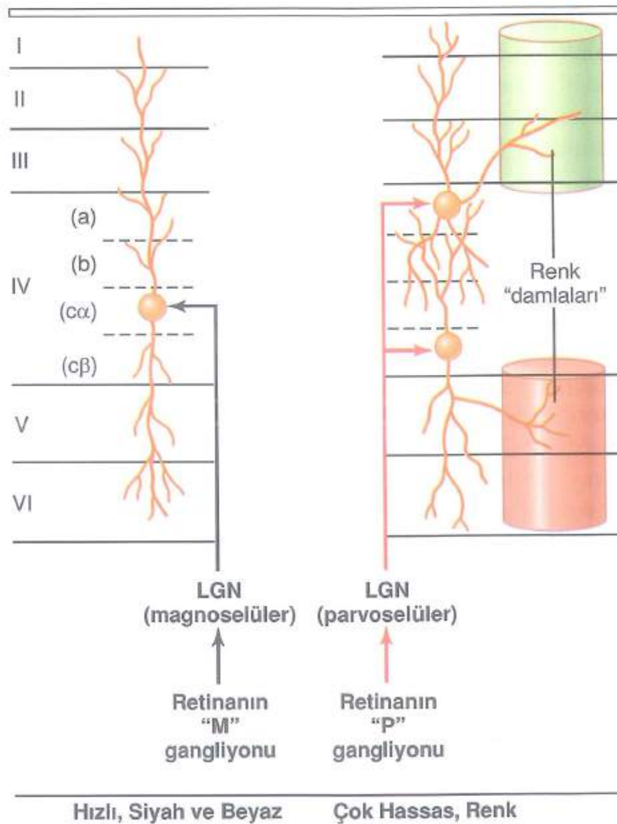
Primer görme korteksi 1. *görme alanı ya da striat korteks* olarak da adlandırılır, çünkü bu alan yoğun olarak çizgili bir görünüşe sahiptir.

Korteksin Sekonder Görme Alanları. *Görsel asosiyasyon alanları* olarak da adlandırılan sekonder görme alanları, primer görme korteksinin lateral, anteriyor, süperiyor ve inferiyorunda uzanırlar. **Şekil 52-3**'de gösterildiği gibi bu alanların çoğu, oksipital ve paryetal korteksin yan yüzeyleri üzerinden de dışa doğru katlanırlar. Sekonder sinyaller, görsel anlamların analizi için bu alanlara iletilirler. Örneğin,

primer görme korteksinin tamamını kuşatan *Brodmann'ın 18. alanı* primer görme korteksinden gelen hemen hemen tüm sinyallerin bir sonraki bölüme iletildiği alandır (bkz. **Şekil 52-3**). Bu nedenle, Brodmann'ın 18. alanı, *II. görme alanı* ya da basitçe V-2 olarak adlandırılır. Bundan başka, V-3, V-4 gibi bir düzineden fazla özel isimlendirmeleri olan daha uzak sekonder görme alanları vardır. Tüm bu alanların önemi, görsel resmin çeşitli yönlerinin aşamalı olarak parçalara ayrılıp analiz edildiği alanlar olmasıdır.

PRİMER GÖRME KORTEKSİ ALTI ANA TABAKAYA SAHİPTİR

Primer görme korteksi, **Şekil 52-4**'de gösterildiği şekilde, tüm diğer serebral korteks bölümlerinin çoğu gibi altı ayrı tabakaya sahiptir. Diğer duysal sistemler için de doğru olduğu gibi, genikülokalkarin lifler ağırlıklı olarak IV. tabakada sonlanırlar. Fakat bu tabaka da kendi içinde alt bölümlere ayrılmıştır. Retinanın M gangliyon hücrelerinden gelen hızlı ileti sinyalleri IVc-α tabakasında sonlanırlar ve buradan dikey olarak hem dışa kortikal yüzeye doğru ve hem de içe daha derin seviyelere doğru iletilirler.



Şekil 52-4. Primer görme korteksinin altı tabakası. Şeklin sol tarafında gösterilen bağlantılar, lateral genikulat çekirdeğin (LGN) magnoselüler tabakasından kaynaklanır ve çabuk değişen siyah ve beyaz görsel uyarıları iletir. Sağdaki yollar, LGN'in parvoselüler tabakalarından (3'den 6'ya kadarki tabakalar) kaynaklanır; rengin yanısıra uzaysal detayları da tam olarak çözen sinyalleri iletir. Rengin tanınması için gerekli olan, "renk damlaları" adı verilen görme korteksi alanlarına özellikle dikkat ediniz.

Retinadaki P gangliyon hücrelerinden kalkan orta boy optik sinir liflerinden gelen görsel sinyaller de IV. tabakada, ancak M sinyallerinden farklı noktalarda sonlanırlar. Bunlar **Şekil 52-4**'ün sağında gösterilen, IV. tabakanın en sığ ve en derin bölümleri olan IVa ve IVcβ tabakalarında sonlanırlar. Bu sinyaller buradan da dikey olarak hem korteksin yüzeyine doğru ve hem de daha derin tabakalara iletilirler. Renkli görmede olduğu gibi, görüntünün birebir hassas iletisini sağlayan, bu P gangliyon yollarıdır.

Görme Korteksinde Dikey Nöronal Kolonlar. Görme korteksi yapısal olarak, her biri 30 ila 50 mikrometre çapında olan milyonlarca nöronal hücrelerin dikey kolonları şeklinde organize olmuştur. Benzer dikey kolonlar tarzı organizasyon, tüm serebral korteks boyunca diğer duyular için de (motor ve analitik korteks bölgelerinde de) mevcuttur. Her kolon bir işlevsel birimi temsil eder. Görsel dikey kolonların her birinin kabaca 1000 veya daha fazla nörona sahip olduğu hesaplanabilir.

Optik sinyaller IV tabakada sonlandıktan sonra her bir dikey kolonda dışa ve içe doğru yayılarak daha üst düzeyde işlenirler. Bu işlemin, yol boyunca birbirini izleyen duraklarda görme bilgisinin farklı parçacıklarının yorumlanmasını sağladığına inanılır. Dışa doğru I., II. ve III. tabakalara geçen sinyaller, uyarıları en sonunda kortekste lateral olarak kısa mesafelerde iletirler. Aksine içe, V ve VI. tabakalara geçen sinyaller, uyarıları çok daha büyük mesafelere ileten nöronları uyarırlar.

Görme Korteksindeki "Renk Damlaları". Bazı sekonder görme alanlarının kolonları arasında olduğu gibi, primer görme kolonlarının arasına da serpiştirilmiş özel kolon-benzeri alanlara *renk damlaları* adı verilir. Bunlar komşu görme kolonlarından yan sinyaller alırlar ve özel olarak renk sinyalleri ile aktive olurlar. Bu yüzden, bu damlalar, muhtemelen renk şifresini çözen primer alanlardır.

İki Ayrı Gözden Gelen Görsel Uyarıların Etkileşimi. İki ayrı gözden gelen görme uyarılarının, lateral genikülat çekirdek içinde ayrı nöron tabakaları yoluyla iletildiğini hatırlayınız. Bu uyarılar, primer görme korteksinin IV. tabakasına geldiklerinde birbirlerinden ayrılmış halde kalırlar. Gerçekte, IV. tabaka, her biri yaklaşık 0,5 milimetre genişliğinde nöron kolonunu çevreleyen şeritlerle örülmüştür; bir gözden gelen uyarılar, ikinci gözden gelen uyarılarla dönüşümlü olarak diğer şeridin kolonlarına girerler. Bu korteks alanı, iki farklı gözden gelen görsel şeklin ilgili alanlarının, birbirine "uyumlu" olup olmadığını ortaya çıkarır; yani iki retinanın birbirine karşılık gelen noktalarının birbirini tamamlayıp tamamlamadığını ortaya çıkarır. Buna karşılık, bu çözümlenen bilgi, farklı gözlerin yönlü bakışını ayarlamak için kullanılır, ki bu şekilde birbiriyle birleşeceklerdir (bu şekilde kayıt altına alınmış olur). İki gözden gelen görüntülerin uyum derecesi hakkındaki bilgi, aynı zamanda kişinin *stereopsi*

mekanizması ile cisimler arasındaki mesafeyi ayırt etmesini sağlar.

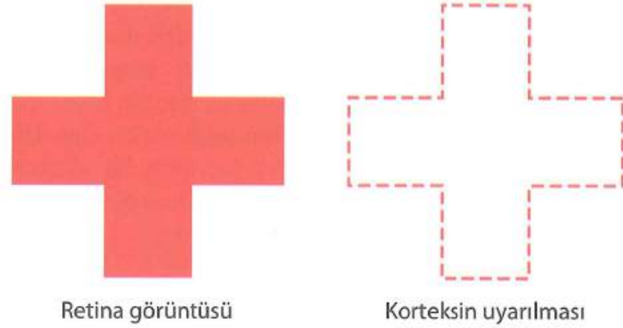
GÖRSEL BİLGİNİN DEĞERLENDİRMESİ İÇİN İKİ ANA YOL: (1) HIZLI "DURUŞ" VE "HAREKET" YOLU; (2) DOĞRU RENK YOLU

Şekil 52-3, görme bilgisinin primer görme korteksini terk ettikten sonra, sekonder görme alanlarında iki ana yolda değerlendirildiğini göstermektedir.

1. **Cisimlerin Üç Boyutlu Duruşu, Kaba Şekli ve Hareketinin Değerlendirilmesi. Şekil 52-3**'deki analitik yollardan siyah oklarla gösterileni, vücudun çevresindeki boşlukta bulunan görsel cisimlerin üç boyutlu duruşunu analiz eder. Bu yol, sahnedeki hareket kadar, görsel sahnenin kaba şekilsel değerlendirmesini de yapar. Diğer bir ifadeyle, bu yol, herhangi bir anda, herbir cismin "nerede" olduğunu ve hareket edip etmediğini söyler. Primer görme korteksini terk ettikten sonra, sinyaller genel olarak *posteriyor orta-temporal alana* ve yukarıya geniş *oksipitoparyetal kortekse* akar. Paryetal korteksin ön sınırında, sinyaller, somatik duysal sinyallerin üç boyutlu yönlerini değerlendiren posteriyor somatik asosiyasyon alanlarından gelen sinyallerle üst üste binerler. *Duruş-şekil-hareket* yolunda iletilen sinyaller, esas olarak hızlı sinyal ileten, ancak renk olmaksızın sadece siyah ve beyazı tanıyan, retinanın M gangliyon hücrelerinin büyük M optik sinir liflerinden gelir.
2. **Görsel Detay ve Rengin Değerlendirilmesi. Şekil 52-3**'teki kırmızı oklar, primer görme korteksinden, *oksipital* ve *temporal korteksin inferiyor, ventral* ve *medyal* bölgelerinin sekonder görme alanlarına geçen, görsel detayın değerlendirilmesini sağlayan ana yolu göstermektedir. Bu yolun ayrı bölümleri, aynı şekilde özgül olarak renk bilgisini de değerlendirmektedir. Böylece, bu yol, harfleri tanıma, okuma, yüzeylerin dokularını tanıma, cisimlerin renklerini ayrıntılı biçimde belirleme ve tüm bu bilgilerden cismin ne olduğunu ve ne anlama geldiğini çözme ile ilişkilidir.

GÖRSEL RESMİN DEĞERLENDİRİLMESİ SIRASINDA NÖRONLARIN UYARILMA KALIPLARI

Görsel Resimdeki Zıtlıkların Değerlendirmesi. Bir kişi boş bir duvara baktığında, duvarın aydınlanmasının zayıf ya da parlak olmasından bağımsız olarak, primer görme korteksinde yalnızca birkaç nöron uyarılacaktır. O halde, "görme korteksi neyi algılar?" Bunu cevaplamak için, şimdi duvara, **Şekil 52-5**'te solda gösterildiği gibi, içi dolu büyük bir artı işareti yerleştirelim. Sağda, görme korteksinde, uyarılan nöronların büyük bölümünün uzaysal modeli görülmektedir. *En üst düzeyde uyarılma alanlarının, görsel modelin keskin sınırları boyunca oluştuğuna dikkat ediniz.* Böylece, primer görme korteksindeki görsel sinyal, zıtlık olmayan alanlardan çok, görsel sahnedeki *zıtlıklarla* ilişkilidir. Bölüm 51'de bunun retinanın gangliyon hücrelerinin çoğu için de doğru olduğunu, çünkü eşit şekilde uyarılan komşu retina reseptörlerinin karşılıklı olarak birbirini inhibe ettiğini gördük. Fakat görsel sahnede, karanlıktan aydınlığa ya da aydınlıktan karanlığa dönüşümün olduğu her sınırda, bu karşılıklı inhibisyon meydana gelmez ve çoğu nöronun uyarılma şiddeti *zıtlık derecesi* ile orantılıdır. Diğer bir deyişle, kontrast keskinliği büyüdükçe aydınlık ve karanlık alanlar arasındaki yoğunluk farkı arttıkça, uyarılma derecesi de artar.



Şekil 52-5. Koyu bir artı işaretinin retinadaki görüntüsüne cevap olarak görme korteksinde meydana gelen uyarılma kalıbı.

Görme Korteksi Çizgilerin ve Sınırların Doğrultusunu da Algılar—"Basit" Hücreler. Görme korteksi yalnızca retinadaki görüntünün farklı alanlarındaki çizgi ve kenarların varlığını algılamakla kalmaz; aynı zamanda her çizgi ve kenarın düşey ya da yatay olduğu veya değişik eğim derecesinde uzanım gösterdiğini içeren yerleşim yönünü de algılar. Bu yeteneğin, kontrast bir kenarın bulunduğu yerde, sekonder nöronları uyaran karşılıklı inhibe edici hücrelerin doğrusal diziliminden kaynaklandığına inanılır. Böylece, bir çizginin bu tür bir yerleşimi için özgül sinir hücreleri uyarılır. Farklı bir doğrultuda yönelmiş bir çizgi farklı hücre grubunu uyarır. Bu sinir hücrelerine *basit hücreler* denir. Esas olarak primer görme korteksinin IV. tabakasında bulunurlar.

Görme Alanında Lateral ya da Düşey Olarak Yer Değiştiren Çizginin Yerleşiminin Algılanması-"Karmaşık" Hücreler. Sinyaller IV. tabakadan uzağa doğru ilerledikçe, bazı nöronlar hala aynı doğrultuda bulunan çizgilere cevap verirler; ancak pozisyona özgül değildir. Bir çizgi, eğer görme alanında lateral ya da düşey olarak ılımlı mesafelerde yer değiştirse bile, çizgi doğrultusunu koruyorsa, aynı az sayıdaki nöron uyarılmaya devam edecektir. Bu hücreler *karmaşık hücreler* olarak adlandırılır.

Belirli Uzunluklardaki Çizgilerin, Açıların ya da Diğer Şekillerin Algılanması. Primer görsel kolonların dış tabakalarındaki bazı nöronlar, bazı sekonder görme alanlarındaki nöronlar gibi, sadece belli bir uzunluktaki çizgi ya da kenarlar, özel açılı şekiller veya başka karakteristik özellikleri olan görüntülerle uyarılırlar. Böylece, bu nöronlar görsel alandan gelen bilginin daha da yüksek seviyelerini algılar. Böylece, görme korteksinin analitik yolu içinde ilerledikçe, her görsel sahnenin giderek daha fazla özelliği açığa çıkarılır.

RENGİN ALGILANMASI

Renk, çizgilerin saptanmasıyla hemen hemen aynı yolla, renk kontrastı yolu ile algılanır. Örneğin, kırmızı bir alan sıkça yeşil bir alana karşı ya da mavi bir alan kırmızı bir alana karşı veya yeşil bir alan sarı bir alana karşı kontrast hale getirilir. Tüm bu renkler, ayrıca görsel sahne içindeki beyaz bir alana karşı da kontrast hale getirilir. Aslında, "renk sabitliği" olarak adlandırılan olaydan, esas olarak beyaza karşı bu kontrast artırma işleminin sorumlu olduğuna inanılmaktadır; yani, aydınlatan ışığın rengi değiştiğinde, ışıkla beraber "beyaz"ın rengi değişir ve aydınlatan ışık, göze giren "kırmızı"nın rengini değiştirmiş dahi olsa, beyindeki uygun hesaplama kırmızının kırmızı olarak yorumlanmasını sağlar.

Renk kontrast analizinin mekanizması, "karşıt renkler" olarak adlandırılan zıt renklerin özgül sinir hücrelerini uyarması gerçeğine dayanır. Renk kontrastının başlangıç detaylarının basit hücreler tarafından saptandığı öngörülür; buna karşılık daha kompleks kontrastlar ise karmaşık ve çok karmaşık hücrelerce saptanır.

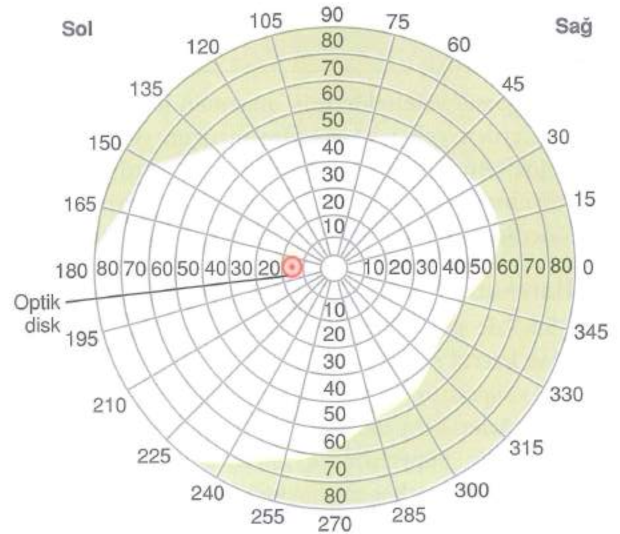
Primer Görme Korteksinin Uzaklaştırılmasının Etkisi

İnsanda primer görme korteksinin uzaklaştırılması, bilinçli görmenin kaybına, yani körlüğe yol açar. Bununla beraber, psikolojik çalışmalar, böyle "kör" kişilerin bazen ışık şiddetindeki değişimlere, görsel sahnedeki hareketlere ya da nadiren bazı kaba görsel şekillere hala bilinçaltı reaksiyon verebildiğini göstermiştir. Bu reaksiyonlar gözlerin ve başın çevrilmesini ve kaçınmayı içerir. Bu şekilde görmenin, optik traktustan çoğunlukla superiyor kollikulusa ve eski görme sisteminin diğer bölümlerine giden sinirsel yollar tarafından sağlandığına inanılır.

Görme Alanları; Perimetri

Görme alanı, bir göz tarafından belli bir anda görülen görsel alandır. Nazal tarafta görülen alan *nazal görme alanı*, lateral tarafta görülen alan ise *temporal görme alanı* olarak adlandırılır.

Retinanın belli bölümlerindeki körlüğü teşhis etmek için *perimetri* denilen işlemle, herbir göz için görme alanının haritası çizilir. Bu haritalama, kişinin bir gözü kapatılarak ve diğer gözünün tam önünde bulunan merkezi bir noktaya bakmasını sağlayarak gerçekleştirilir. Sonra, küçük bir ışık noktası ya da küçük bir cisim görme alanının tüm alanlarında öne ve arkaya hareket ettirilir ve kişi ışık noktasının veya cismin ne zaman görülebildiğini ya da görülemediğini belirtir. Böylece, sol göz için görme alanı **Şekil 52-6**'da görüldüğü şekilde işaretlenir. Şekilde gösterildiği gibi, tüm perimetri çizelgelerinde merkezi görme noktasının yaklaşık 15 derece lateralinde bulunan optik disk üzerinde basil ve konilerin eksikliğiyle oluşan bir *kör nokta* bulunur.



Şekil 52-6. Sol göz için görme alanını gösteren bir perimetri kartı. Kırmızı daire kör noktayı göstermektedir.

Görme Alanlarındaki Anormallikler. Bazen, optik disk bölgesinden başka, görme alanının bazı kısımlarında da kör noktalar bulunur. *Skotom* olarak adlandırılan bu kör noktalar; sıklıkla glokom (göz küresi içinde çok fazla sıvı basıncı), retinadaki alerjik reaksiyonlar, veya kurşun zehirlenmesi ve aşırı tütün kullanımı gibi toksik koşullar sonucu oluşan optik sinir hasarı sebebiyle meydana gelir.

Perimetri ile teşhis edilebilen diğer bir durum ise *retinitis pigmentosa*'dır. Bu hastalıkta, retinanın bazı bölümleri dejenere olur ve dejenerasyona uğrayan alanlarda aşırı miktarda melanin pigmenti birikir. Retinitis pigmentosa genellikle, ilk önce dış görme alanında körlüğe neden olur ve sonra kademeli olarak merkezde bulunan bölgelere ilerler.

Optik Yoldaki Lezyonların Görme Alanlarına Etkisi. Bir *optik sinirin* tamamının tahrip olması etkilenen gözde körlüğe yol açar.

Optik kiyazmanın hasarı, herbir retinanın nazal yarılarından gelen uyarıların karşı taraf optik traktusa geçişini engeller. Bu nedenle, retinaların nazal yarıları kördür; bu ise gözün optik sistemi tarafından *görme alanının retinadaki resmi ters döndürüldüğü için*, kişinin temporal alanlarının kör olması demektir; bu duruma *bitemporal hemianopsi* adı verilir. Böyle lezyonlar, sıklıkla optik kiyazmanın altındaki sella tursikadan yukarıya doğru bası yapan hipofiz tümörlerinden kaynaklanır.

Optik traktusun kesintiye uğraması, herbir retinanın lezyonla aynı tarafa karşılık gelen yarılarını denerve eder ve sonuç olarak, her iki göz de lezyonun karşı tarafındaki cisimleri göremez. Bu durum *homonim hemianopsi* olarak bilinir.

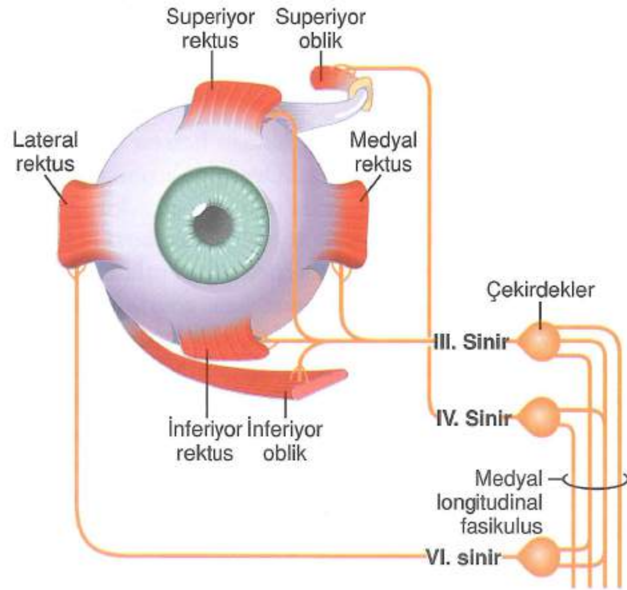
GÖZ HAREKETLERİ VE BUNLARIN KONTROLÜ

Gözlerin görsel yeteneklerinin tamamen kullanılabilmesi için, gözlerden gelen görme sinyallerinin yorumlanması kadar, gözlerin görüntülenecek cisme yöneltilmesini sağlayan serebral kontrol sistemi de hemen hemen aynı derecede öneme sahiptir.

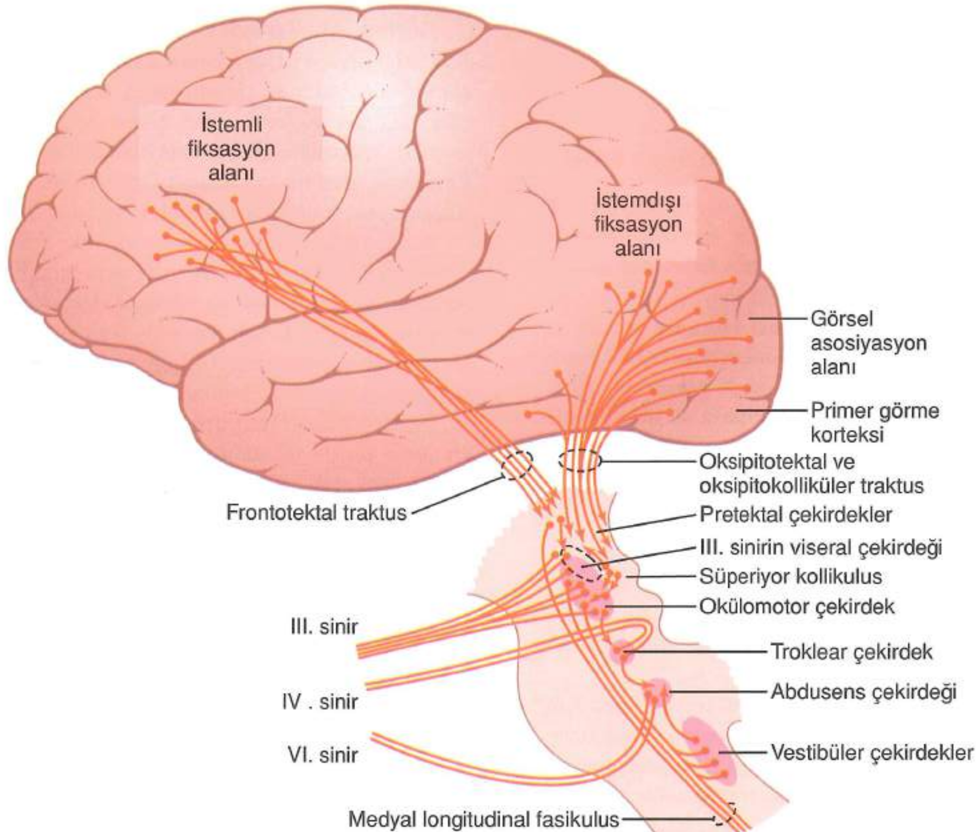
Göz Hareketlerinin Kaslarla Kontrolü. Göz hareketleri, **Şekil 52-7**'de görülen üç kas çifti ile kontrol edilir: (1) *medyal ve lateral rektuslar,* (2) *superiyor* ve *inferiyor rektuslar* ve (3) *superiyor* ve *inferiyor oblikler.* Medyal ve lateral rektuslar gözleri bir yandan diğer yana hareket ettirmekten sorumludurlar. Süperiyor ve inferiyor rektuslar, gözleri yukarı ve aşağı hareket ettirmekten sorumludurlar. Oblik kasların işlevi temel olarak, görüş alanlarını dik pozisyonda tutacak şekilde, göz kürelerini döndürmektir.

Göz Hareketlerini Kontrol İçin Sinirsel Yollar. **Şekil 52-7**, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranyal sinirlerin beyin sapı çekirdeklerini ve bu çekirdeklerin göz kaslarına giden periferik sinirlerle bağlantılarını da göstermektedir. Ayrıca, *medyal longitudinal fasikulus* adı verilen sinir yolu aracılığıyla beyin sapı çekirdekleri arasındaki ara bağlantılar da görülmektedir. Her iki göze giden bu üç kas çiftinin her biri kendi içinde birbirine *zıt olarak* inerve edilir; böylece kas çiftine ait bir kas gevşerken diğeri kasılır.

Şekil 52-8, sinyallerin oksipitotektal ve oksipitokolliküler traktuslar aracılığı ile oksipital korteksteki görme alanlarından, beyin sapının pretektal ve süperiyor kollikulus alanlarına yayılımını göstererek, okülomotor aygıtın kortikal kontrolünü açıklamaktadır. Okülomotor kontrol sinyalleri, pretektal ve süperiyor kollikulus



Şekil 52-7. Gözün ekstraoküler kaslarını ve inervasyonlarını gösteren sağ gözün önden görünüşü.



Şekil 52-8. Gözlerin konjuge hareketinin kontrolü için sinirsel yollar.

alanlarından sonra, okülomotor sinirlerin beyin kökü çekirdeklerine geçer. Güçlü uyarılar, ayrıca beyin sapındaki denge kontrol merkezlerinden okülomotor sisteme de iletilir (vestibüler çekirdeklerden medyal longitudinal fasikulus yoluyla).

GÖZLERİN FİKSASYON HAREKETLERİ

Göz hareketlerinin belki de en önemlisi, gözlerin, görüş alanının farklı bölgeleri üzerine "fikse" edilmesidir. Fiksasyon hareketleri *iki* sinirsel mekanizma tarafından kontrol edilir. Bunlardan birincisi, bakışını fikse etmek istediği cismi bulması için; kişinin gözlerini istemli olarak hareket ettirmesine izin verir, ki buna *istemli fiksasyon mekanizması* denir. İkincisi ise, *istem dışı fiksasyon mekanizması* olarak isimlendirilen, cisim bir kez bulunduktan sonra gözlerin sıkı bir şekilde cismin üzerinde sabitlenmesini sağlayan istem dışı bir mekanizmadır.

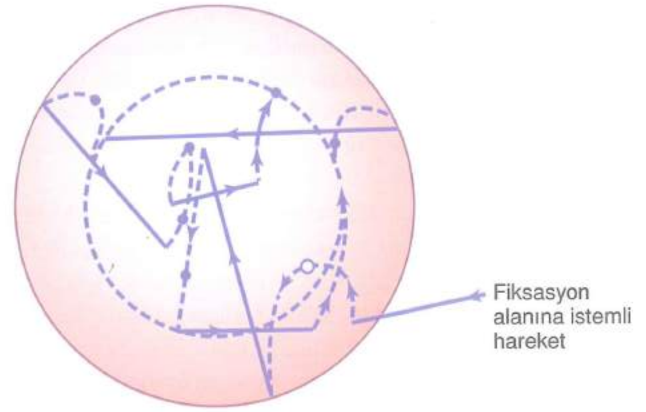
İstemli fiksasyon hareketleri, **Şekil 52-8**'de gösterildiği gibi, frontal lobların premotor kortikal bölgelerinde bilateral olarak yerleşmiş bulunan bir korteks alanı tarafından kontrol edilir. Bu alanların iki taraflı işlev bozukluğu ya da hasarı, kişinin gözlerini bir fiksasyon noktasından "kilidi açmasını" ve gözlerini başka bir noktaya çevirmesini zorlaştırır. Genellikle gözlerini hareket ettirmek için gözlerini kırpması ya da bir eliyle kısa bir süre için gözlerini kapatması gerekir.

Öte yandan, dikkat edilecek cisim bir kez bulunduktan sonra gözlerin o cisim üzerine "kilitlenmesini" sağlayan fiksasyon mekanizması, primer görme alanlarının önünde bulunan oksipital korteksin *sekonder görme alanları* tarafından kontrol edilir. Bu fiksasyon alanı bir hayvanda iki taraflı tahrip edildiğinde, hayvan gözlerini verilen bir fiksasyon noktasına yönelmiş tutmakta zorluk çeker ya da bunu hiç yapamaz.

Özetlersek, korteksin posteriyor "istemsiz" göz alanları, gözleri görme alanının verilen bir noktası üzerine otomatik olarak "kilitler" ve böylece görüntünün retinalar boyunca hareketini önler. Bu görsel fiksasyonun kilidini açmak için istemli uyarıların, frontal kortekste yerleşmiş kortikal "istemli" göz alanlarından, iletilmesi zorunludur.

İstemdışı Fiksasyonu Kilitleme Mekanizması-Süperiyor Kollikulusların Rolü. Önceki bölümde tartışılan fiksasyonun istem dışı kilitlenme şekli, dikkat edilen nesnenin, retinanın foveaya denk gelen kısmından ayrılmasını önleyen, bir negatif geribildirim mekanizmasının sonucudur. Gözlerin normalde bile sürekli, fakat pek fark edilmeyen üç tip hareketi vardır: (1) Göz kaslarındaki motor ünitelerin peşpeşe kasılmaları ile ortaya çıkan, saniyede 30 ile 80 arasında döngü hızına sahip *sürekli bir tremor,* (2) göz kürelerinin bir yöne veya başka bir yöne *yavaş kayması* ve (3) istem dışı fiksasyon mekanizması tarafından kontrol edilen *ani sıçrama hareketleri*.

Bir ışık noktası retinanın fovea bölgesinde sabitleştirildiği zaman, titreyen hareketler noktanın koniler



Şekil 52-9. Bir ışık noktasının fovea üzerindeki hareketleri; nokta foveanın kenarına kaydığında "sıçrama" hareketleri ile tekrar foveanın merkezine doğru getirilir *(Kesikli çizgiler yavaş kayma hareketlerini göstermektedir). (Whitteridge D'den modifiye edilmiştir: Central control of the eye movements. Field J, Magoun HW, Hall WE (eds): Handbook of Physiology.vol 2, sec 1. Washington DC, American Physiological Society 1960).*

üzerinde hızlı bir şekilde öne arkaya hareket etmesine, kayma hareketleri de noktanın koniler üzerinde yavaşça sürüklenmesine neden olur. Işık noktasının foveanın kenarına kadar her kayışında, ani bir refleks reaksiyonu meydana gelir; uca kayan noktayı tekrar foveanın merkezine getirecek bir sıçrama hareketi ortaya çıkar. Böylece, otomatik bir yanıt, görüntüyü görmenin merkez noktasına taşır.

Bu kayma ve sıçrama hareketleri **Şekil 52-9**'da gösterilmiştir. Kesikli çizgiler fovea boyunca yavaş kayma hareketlerini ve düz çizgiler de perifere uzaklaşan görüntüyü foveada tutan sıçrama hareketlerini göstermektedir. Süperiyor kollikuluslar tahrip olduğunda bu istem dışı fiksasyon kabiliyeti çoğunlukla kaybedilir.

Gözlerin Sıçrayıcı Hareketi-Ardışık Noktalara Fiksasyonun Mekanizması. Araba kullanan bir kişide olduğu gibi, görsel sahne sürekli olarak gözlerden daha önce hareket ediyorsa, gözler saniyede iki ila üç atlama yapacak şekilde, bir noktadan diğerine atlayarak, görme alanındaki belirgin bir noktaya sonra diğer belirgin bir noktaya fikse olur. Bu atlamalar *sıçramalar* olarak adlandırılır ve hareketlere *optikokinetik* hareketler denir. Sıçramalar öyle çabuk meydana gelir ki, harcanan zamanın en fazla yüzde 10'u gözleri hareket ettirmek için kullanılır, kalan yüzde 90'ı fiksasyona ayrılır. Aynı zamanda, sıçramalar sırasında insan beyni görsel resmi baskılar; böylece, kişi bir noktadan başka bir noktaya hareketin bilincinde olmaz.

Okuma Esnasında Sıçrayıcı Hareketler. Okuma işlemi sırasında kişi genel olarak, her bir satır için çok sayıda sıçrama hareketi yapar. Bu durumda, görsel sahne gözlerden önce hareket etmez; fakat gözler önemli bilgiyi ayırt etmek için, görsel sahne üzerinde çok sayıda ardışık

sıçramalar suretiyle hareket etmeye eğitilmiştir. Sıçramaların, resmin dikkat edilen bir noktasından bir diğerine, oradan bir başkasına doğru yukarı, aşağı, yanlara ve açılı doğrultularda olması hariç, benzer sıçramalar kişi bir tabloya dikkatle baktığı zaman da oluşur.

Hareketli Nesnelere Fiksasyon - "Takip Hareketi". Gözler hareket eden bir nesne üzerinde de fikse kalabilir; buna *takip hareketi* denir. Çok gelişmiş korteks kaynaklı bir mekanizma bir cismin hareket güzergâhını otomatik olarak algılar ve sonra hızlıca gözler için benzer bir güzergâh geliştirir. Örneğin, bir cisim saniyede birkaç kez dalga şeklinde aşağı ve yukarı hareket ediyorsa, gözler başlangıçta onun üzerine fikse edilemez. Ancak bir saniye kadar sonra gözler, nesnenin hareket modelinin kabaca yaklaşık aynı dalga modelinde sıçramaya başlar. Ardından, diğer birkaç saniye sonra, gözler giderek daha yumuşak hareketler geliştirir ve sonuç olarak dalga hareketini neredeyse aynen izler. Bu olay, görme sisteminin, göz hareketlerinin kontrolü için, takip sistemi aracılığıyla yüksek derecede otomatik bilinçaltı hesaplama yeteneğini gösterir.

Süperiyor Kollikuluslar Temel Olarak Gözleri ve Başı Görsel Bir Uyarılmanın Olduğu Tarafa Çevirmekten Sorumludur. Görme korteksi tahrip edildikten sonra dahi, görme alanının lateral bölgesindeki ani bir görsel uyarılma sıkça gözlerin hemen o yöne çevrilmesine yol açar. Bu çevrilme, eğer süperiyor kollikuluslar da tahrip olmuşsa meydana gelmez. Bu işlevi desteklemek için, farklı retina noktaları, primer görme korteksinde olduğu gibi, süperiyor kollikuluslarda, daha düşük hassasiyetle topografik olarak temsil edilir. Bu kadarıyla bile, bir perifer retina alanındaki bir ışık flaşının ana doğrultusu kollikuluslarca haritalanır ve sekonder sinyaller gözleri çevirmek için okülomotor çekirdeklere aktarılır. Gözlerin bu doğrultusal hareketlerine yardım etmek için, süperiyor kollikuluslar vücuttan gelen somatik duyuların ve kulaklardan gelen akustik sinyallerin topolojik haritalarına da sahiptir.

Gözlerden kollikuluslara giden ve hızlı çevrilme hareketlerinden sorumlu olan optik sinir lifleri, bir dalı görme korteksine ve diğer dalı süperiyor kollikuluslara giden, hızlı ileten M liflerinin dallarıdır. Görsel uyarıya doğru gözlerin çevrilmesine ek olarak, tüm başın hatta tüm gövdenin uyaran yönüne doğru çevrilmesini sağlamak üzere, sinyaller süperiyor kollikuluslardan *medyal longitudinal fasikulus* aracılığıyla beyin sapının diğer seviyelerine aktarılır. Güçlü sesler, ya da vücudun bir tarafını sarsmak gibi görsel olmayan diğer uyaranlar da süperiyor kollikuluslar sağlam olmak koşuluyla, gözlerin, başın ve vücudun benzer dönüşlerine yol açar. Bu yüzden, süperiyor kollikuluslar; gözlerin, başın ve vücudun görsel, işitsel ya da somatik dış uyaranlara karşı yönlendirilmesinde genel bir rol oynarlar.

İKİ GÖZDEN GELEN GÖRSEL RESİMLERİN BİRLEŞTİRİLMESİ

Görsel algılamaların daha anlamlı yapılması için, iki gözdeki görsel resimler normal olarak iki retinanın "karşılıklı noktaları" üzerinde birbirleriyle *birleşirler.* Görme korteksi birleşmede önemli bir rol oynar. Bu bölümde daha önce, iki retinanın birbirine karşılık gelen noktalarının, görsel sinyallerini lateral genikülat cismin farklı nöron tabakalarına ilettiği ve sonra bu sinyallerin görme korteksindeki paralel nöronlara ulaştırıldığı vurgulanmıştı. Korteksteki nöronlar arasında meydana gelen etkileşimler, iki görsel resim tam "uyum içinde" olmadığı zaman, yani tam olarak birleşmediğinde, özel nöronlarda *interferans uyarılmasına* yol açar. Bu uyarılma, birleşmenin yeniden tesis edilebilmesi için olasılıkla okülomotor aygıta iletilen uyarının, gözlerin konverjans veya diverjans ya da rotasyonuna yol açmasını sağlar. İki retinanın birbirine karşılık gelen noktaları bir kere birleştirilince, görme korteksindeki özel "interferans" hücrelerinin uyarılması ortadan kalkar.

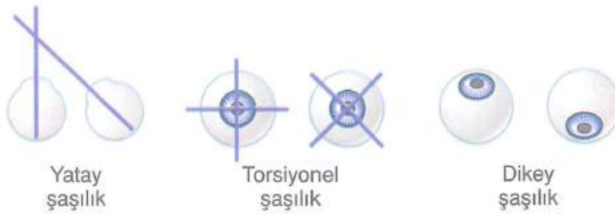
Görsel Nesnelerin Mesafelerini Değerlendiren Stereopsinin Sinirsel Mekanizması

İki gözün birbirinden 5 cm'den daha uzak olması nedeniyle iki retina üzerindeki görüntü tamamen aynı değildir. Yani, sağ göz cismin sağ tarafının biraz daha fazlasını ve sol göz cismin sol tarafının biraz daha fazlasını görür ve nesne yaklaştıkça farklılık artar. Bu yüzden, iki göz birbiriyle tamamen birleşse dahi, iki görsel resmin tüm karşılık gelen noktalarının aynı anda uyumlu hale getirilmeleri yine de mümkün değildir. Dahası, cisim gözlere yaklaştıkça uyum derecesi azalır. Bu uyumsuzluğun derecesi, yaklaşık 60 metreye kadar mesafedeki görsel cisimlerin uzaklıklarının tespiti için önemli bir mekanizma olan *stereopsinin* sinirsel mekanizmasını oluşturur.

Stereopsinin nörondaki hücresel mekanizması, retinalardan görme korteksine giden bazı lif yollarının, merkezi yolun herbir tarafında 1 ile 2 derece arasında sapma göstermesi gerçeğine dayanır. Böylece, iki gözden gelen bazı optik yollar 2 metre uzaktaki cisimler için tam uyumlu iken, başka grup yollar 25 metre uzaktaki cisimler için uyum sağlar. Bu şekilde, uzaklık, yollardan hangisi ya da hangilerinin uyarıldığı yoluyla belirlenir. Bu olay stereopsinin diğer adı olan *derinlik algılaması* olarak bilinir.

Şaşılık—Gözlerdeki Birleşme Eksikliği

Gözlerdeki birleşme eksikliği ya da *şaşılık* olarak da adlandırılan strabismus, gözlerin bir ya da daha fazla görsel koordinatta (yatay, dikey ya da rotasyonel) birleşme eksikliği anlamına gelir. Şaşılığın temel tipleri **Şekil 52-10**'da görülmektedir: (1) *yatay şaşılık,* (2) *torsiyonel şaşılık* ve (3) *dikey şaşılık.* Şaşılığın sıklıkla iki ya da daha fazla tipi birarada görülür.



Şekil 52-10. Şaşılığın temel tipleri.

Şaşılığa, sıkça, görme sisteminin birleşme mekanizmasının anormal bir "ayarı" neden olur. Yani, küçük bir çocuğun iki gözünü aynı cisim üzerinde fikse etme çabasında, gözlerden biri yeterli şekilde fikse olurken diğeri fikse olamaz ya da ikisi de yeterli şekilde fikse olabilir; ancak bu da eşzamanlı değildir. Kısa zaman içinde, sinirsel kontrol yollarında, gözlerin birleşik hareket modelleri, anormal şekilde "ayarlanmış" olur; öyle ki gözler hiçbir zaman birleşemezler.

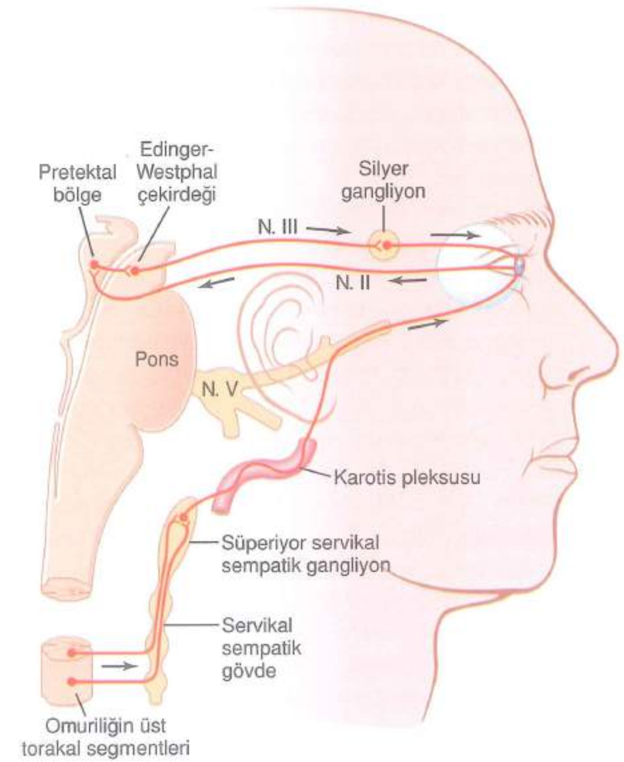
Baskılanmış Gözden Gelen Görsel Resmin İnhibisyonu. Şaşılığı olan hastaların birkaçında gözler dikkat edilen nesne üzerine değişimli olarak fiksasyon yaparlar. Diğer hastalardaysa, bir göz daima tek başına kullanılırken, diğer göz baskılanmıştır ve hassas görme için hiçbir zaman kullanılmaz. Baskılanmış gözün görme keskinliği çok az gelişir; bazen 20/400 veya daha düşük kalır. Baskın göz sonradan kör olursa, baskılanmış gözde görme erişkinde hafifçe gelişirken, küçük çocuklarda çok daha fazla gelişir. Bu durum, görme keskinliğinin, gözlerden gelen merkezi sinaptik bağlantıların uygun gelişimine bağlı olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, baskılanmış gözden sinyalleri normal olarak alacak olan korteks alanlarındaki nöron bağlantılarının sayısı anatomik olarak bile azalır.

AKOMODASYONUN VE PUPİLLA AÇIKLIĞININ OTONOM KONTROLÜ

GÖZLERE GİDEN OTONOM SİNİRLER

Şekil 52-11'de gösterildiği gibi göz, sempatik ve parasempatik sinir liflerinin herikisi ile de inerve olur. Parasempatik pregangliyonik lifler *Edinger-Westphal* çekirdeğinde (üçüncü kranyal sinirin viseral çekirdek kısmı) ortaya çıkar ve sonra *üçüncü sinir* içinde gözün hemen arkasında yer alan *silyer gangliyona* geçer. Burada, pregangliyoner lifler, *silyer sinirler* yoluyla göz küresine lifler gönderen postgangliyoner parasempatik nöronlarla sinaps yapar. Bu sinirler (1) göz merceğinin odaklanmasını kontrol eden silyer kası ve (2) pupillayı daraltan iris sfinkterini uyarır.

Gözün sempatik inervasyonu, omuriliğin birinci torakal segmentinin *intermedyolateral boynuz hücrelerin*den kaynaklanır. Sempatik lifler buradan sempatik zincire girer ve yukarıya postgangliyonik nöronlarla sinaps yaptığı *süperiyor servikal gangliyona* geçer. Buralardan



Şekil 52-11. Işık refleksinin refleks yayının da gösterildiği, gözün otonomik inervasyonu. *(Ranson SW ve Clark SL'den modifiye edilmiştir. Anatomy of the Nervous System: Its development and function, 10th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1959)*

çıkan postgangliyonik sempatik lifler, göze ulaşıncaya kadar karotis arterin ve küçülerek dallanan arterlerin yüzeyleri boyunca yayılırlar. Gözde, sempatik lifler, Horner sendromu ile ilişkili olarak ileride tartışılan birçok extraoküler göz kasları yanında, irisin (pupillayı açan) radyal liflerini de inerve eder.

AKOMODASYONUN KONTROLÜ (GÖZLERİN ODAKLANMASI)

Gözün mercek sisteminin odaklanmasını sağlayan akomodasyon mekanizması, yüksek derecede bir görme keskinliği için şarttır. Akomodasyon, göz silyer kaslarının kasılma ya da gevşemesi ile oluşur. Bölüm 50'de açıklandığı gibi, kasılma göz merceğinin kırma gücünü artırır ve gevşeme azaltır. Bir kişi, gözlerini odaklanmış bir şekilde tutmak için akomodasyonu her zaman nasıl ayarlar?

Merceğin akomodasyonu, en yüksek derecede görme keskinliğine ulaşmak için, kırma gücünü otomatik olarak ayarlayan bir negatif geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Gözler uzaktaki bir nesneye fikse edilmişken aniden yakındaki bir nesneye fiksasyon gerektiğinde, mercek en yüksek görme keskinliği için 1 saniyeden daha kısa bir sürede uyum yapar. Gözlerin bu hızlı ve doğru odaklanmasını sağlayan hassas kontrol mekanizması açık olmamasına rağmen, aşağıdaki özellikleri bilinmektedir.

İlk olarak, gözler aniden fiksasyon noktasının uzaklığını değiştirince, mercek saniyenin küçük bir parçasında, yeni bir odaklanma durumuna ulaşmak için kırma gücünü uygun yönde değiştirir. İkinci olarak, merceğin kırma gücünü uygun yönde değiştirmesine yardımcı olabilecek ipuçları şunlardır:

1. *Renk sapması (Kromatik aberasyon)* önemli görünmektedir. Yani, kırmızı ışık ışınları mavi ışık ışınlarının hafifçe arkasında odaklanır; çünkü mercek mavi ışınları kırmızıdan daha çok kırar. Gözler, bu iki tip ışından hangisinin daha iyi odaklandığını tespit edebildiğinden bu ipucu akomodasyon mekanizmasına merceği daha güçlü ya da daha zayıf hale getirmesi yönünde bilgi sağlar.
2. Gözler yakındaki bir nesneye fikse olduğunda, gözler içe dönerek konverjans yapmalıdır. *Konverjans olayında sinirsel mekanizma, aynı anda gözün merceğinin kırıcılığını artırmak için eşzamanlı bir uyarıya neden olur.*
3. *Fovea, retinanın diğer bölümlerinden daha derin bir çukur içinde yerleştiği için fovea çukurundaki odağın netliği, kenarlardaki odak netliğinden farklıdır.* Bu farklılık da, merceğin kırıcılığının hangi yönde değişmesi gerektiği ile ilgili ipuçları verebilir.
4. *Merceğin akomodasyon derecesi* saniyede ikiye kadar bir frekansta, *sürekli olarak hafifçe bir salınım yapar.* Bu salınım sırasında merceğin kırma gücündeki dalgalanma uygun yönde değiştiğinde görsel resim daha berrak, yanlış yönde değiştiğinde ise daha bulanık hale gelir. Bu ise uygun odaklamanın sağlanması için, merceğin kırma gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği konusunda hızlı bir ipucu verebilir.

Akomodasyonu kontrol eden beyin korteks alanları, gözlerin fiksasyon hareketlerini kontrol eden alanlarla oldukça paraleldir. Görsel uyarının Brodman'ın 18. ve 19. kortikal alanlarında değerlendirilmesi ve motor uyarının siliyer kasa iletilmesi, beyin kökündeki pretektal alan aracılığıyla başlatılır, daha sonra *Edinger-Westphal çekirdeği* ve en sonunda parasempatik sinir lifleri yoluyla gözlere iletilir.

PUPİLLA ÇAPININ KONTROLÜ

Parasempatik sinirlerin uyarılması pupillanın sfinkter kasını da uyarır, dolayısıyla pupilla açıklığı azalır; bu işlem *miyozis* olarak adlandırılır. Bunun aksine, sempatik sinirlerin uyarılması irisin radyal liflerini uyarır ve *midriyazis* denen pupillanm genişlemesine yol açar.

Pupillanın Işık Refleksi. Gözlere ışık düşünce pupillalar daralır, bu reaksiyona *pupillanın ışık refleksi* adı verilir. Bu refleks için sinirsel yol, **Şekil 52-11**'de üstteki iki siyah ok ile gösterilmiştir. Işık retinaya çarptığında, oluşan uyarıların birkaçı optik sinirler aracılığıyla pretektal çekirdeklere aktarılır. Buradan, ikincil uyarılar *Edinger-Westphal çekirdeğine* ulaşır ve sonunda, iris sfinkterini kasmak üzere *parasempatik sinirler* yoluyla geri gelir. Buna karşın karanlıkta, pupil dilatasyonuyla sonuçlanan, refleks inhibisyonu görülür.

Işık refleksinin görevi, Bölüm 51'de açıklandığı şekilde, değişen ışık koşullarına gözün oldukça hızlı adapte olmasına yardım etmektir. Pupilla çapının sınırları, dar olduğunda yaklaşık 1,5 milimetre, geniş olduğunda ise 8 milimetre kadardır. Bu yüzden, retinada ışığın parlaklığı, pupilla çapının karesiyle orantılı arttığı için, aydınlık ve karanlık adaptasyonu aralığı, pupiller refleksle -göze giren ışıkta 30 kata varan miktarda değişiklik demek olan- 30'dan 1'e getirilebilir.

Merkezi Sinir Sistemi Hastalığında Pupilla Refleksleri ya da Pupilla Reaksiyonları. Bazı merkezi sinir sistemi hastalıkları görsel sinyallerin retinadan Edinger-Westphal çekirdeğine sinirsel iletimini hasara uğratır, bazen bu durum pupilla reflekslerinin engellenmesiyle sonuçlanır. Bu durum, *merkezi sinir sistemi sifilizi, alkolizm, ensefalit* vb. gibi hastalıklar sonucu oluşabilir. Bu kesinti, optik sinir içindeki bazı küçük sinir liflerinin yıkımından kaynaklanabilmesine rağmen, genellikle beyin sapının pretektal bölgesinde oluşur.

Pretektal alandan Edinger-Westphal çekirdeğine giden yoldaki son sinir lifleri çoğunlukla inhibitör tiptedir. İnhibe edici etkileri kaybolduğunda, pupillaların ışığa yanıt vermede yetersizliğine ek olarak, pupillalar çoğunlukla daralmış olarak kalmasına sebep olmak üzere, çekirdek kronik olarak aktif hale gelir.

Ancak Edinger-Westphal çekirdeği başka yol tarafından uyarılırsa, pupillalar hala biraz daha daralabilir. Örneğin, gözler yakındaki bir cisme fikse olduğunda, merceklerin akomodasyonuna ve iki gözün konverjansına yol açan sinyaller aynı zamanda hafif derecede pupulla daralmasına da yol açarlar. *Buna pupillanın akomodasyona cevabı* denir. Işığa cevap vermekte başarısız olan, ancak akomodasyona cevap veren ve aynı zamanda çok küçük olan böyle bir pupilla *(Argyll Robertson pupillası)* sifiliz gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarında önemli bir tanısal bulgudur.

Horner Sendromu. Göze giden sempatik sinirler bazen kesintiye uğrarlar. *Horner Sendromu* adı verilen klinik duruma neden olan bu kesinti, sıklıkla servikal sempatik zincirde meydana gelir. Bu sendrom şu sonuçları ortaya çıkarır: İlk olarak, dilatator pupilla kasına giden sempatik lifler kesintiye uğradığı için etkilenen pupilla, kalıcı olarak diğer gözün pupillasından daha küçük çapta daralmış olarak kalır. İkinci olarak, üst göz kapağı düşer; çünkü bu göz kapağı normalde uyanık olunan saatlerde, sempatik sistem tarafından inerve edilen, kısmen üst göz kapağı içinde gömülü olan düz kas liflerinin kasılması ile açık tutulur. Bu yüzden, sempatik sinirlerin hasarı, üst göz kapağının normalde açıldığı kadar geniş açılmasını imkansız hale getirir. Üçüncü olarak, yüz ve başın etkilenen tarafındaki kan damarları kalıcı olarak genişlerler. Dördüncü olarak, yüzün ve başın Horner Sendromu tarafından etkilenen tarafında (sempatik sinir uyarılarının gerekli olduğu) terleme oluşamaz.

Kaynaklar

Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons. Curr Opin Neurobiol 18:425, 2008.

Calkins DJ: Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:ORSF37, 2013.

Espinosa JS, Stryker MP: Development and plasticity of the primary visual cortex. Neuron 75:230, 2012.

Gilbert CD, Li W: Top-down influences on visual processing. Nat Rev Neurosci 14:350, 2013.

Harris KD, Mrsic-Flogel TD: Cortical connectivity and sensory coding. Nature 503:51, 2013.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev 80:953, 2000.

Ibbotson M, Krekelberg B: Visual perception and saccadic eye movements. Curr Opin Neurobiol 21:553, 2011.

Katzner S, Weigelt S: Visual cortical networks: of mice and men. Curr Opin Neurobiol 23:202, 2013.

Kingdom FA: Perceiving light versus material. Vision Res 48:2090, 2008.

Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A: Superior colliculus and visual spatial attention. Annu Rev Neurosci 36:165, 2013.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. Nat Rev Neurosci 5:229, 2004.

Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL: The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. Nat Rev Neurosci 14:83, 2013.

Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat Rev Neurosci 5:218, 2004.

Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system. Nat Rev Neurosci 10:360, 2009.

Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex. Nat Rev Neurosci 8:379, 2007.

Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception. Nat Rev Neurosci 8:636, 2007.



İşitme Duyusu

Bu bölümde kulağın, ses dalgalarını almak, bu dalgaların frekansları arasında ayırım yapmak ve duysal bilgileri, anlamlarının çözümleneceği merkezi sinir sistemine aktarmak için kullandığı mekanizmalar anlatılacaktır.

KULAK ZARI VE KEMİKÇİK SİSTEMİ

SESİN TİMPAN ZARINDAN KOHLEAYA İLETİLMESİ

Timpan zarı (çoğu kez *kulak zarı* olarak adlandırılır) ve sesi timpan zarından alıp orta kulaktan geçirerek *kohleaya* (iç kulak) aktaran *kemikçikler* **Şekil 53-1**'de gösterilmektedir. Timpan zarına *çekicin (malleus)* sap kısmı tutturulmuştur. Çekiç ise *örse (inkus)*, hareket ettiğinde örsün de onunla birlikte hareket etmesini sağlayacak şekilde ince bağlarla bağlanmıştır. Örsün diğer ucu ise *üzenginin (stapes)* tepesi ile eklem yaparken üzenginin *taban bölümü oval pencerenin* girişindeki kohleanın *zarsı labirenti* üzerine oturmuştur.

Çekiç kolunun bir ucu timpan zarının merkezine bağlanmıştır; bu bağlantı noktası, timpan zarını sürekli gergin halde tutmak üzere *tensor timpani kası* tarafından devamlı çekilmektedir. Bu, timpan zarın *herhangi bir* bölümündeki titreşimin kemikçiklere aktarılmasını sağlar; zar gevşek olsaydı bu gerçekleşmeyecekti.

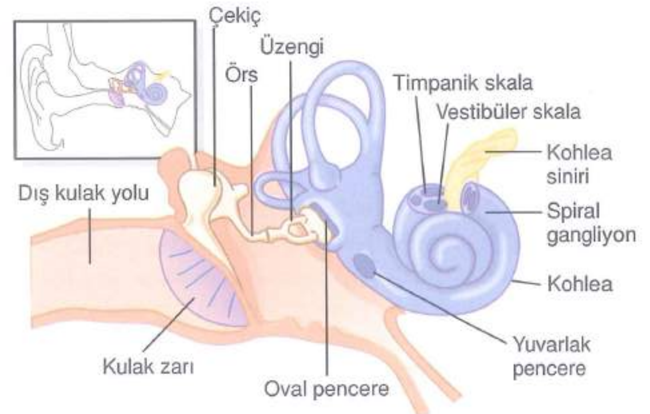
Orta kulak kemikçikleri bağlarla asılı halde tutularak, çekiç ve örsün beraberce tek bir basit kaldıraç oluşturması ve bu kaldıracın dayanak noktasının yaklaşık olarak timpan zarın sınırına isabet etmesi sağlanır.

Örsün üzengi ile yaptığı eklem, (1) timpan zar içeri doğru her hareket ettiğinde üzenginin oval pencereyi ve oval pencerenin diğer tarafındaki kohlea sıvısını ileri doğru itmesine ve (2) çekicin dışa doğru hareket etmesi halinde ise bu sıvının geri çekilmesine neden olur.

Kemikçik Sisteminin Sağladığı "Empedans Eşleştirilmesi". Bir ses dalgası ile üzenginin tabanında meydana gelen hareketin genliği, bu dalganın çekicin sapında meydana getirdiği hareket genliğinin sadece dörtte üçüdür. Dolayısıyla, kemikçik kaldıraç sistemi genelde sanıldığı gibi üzenginin hareket mesafesini artırmaz. Bu sistem bunun yerine gerçekte bu mesafeyi azaltmakta ama hareketin *kuvvetini* yaklaşık 1,3 kat artırmaktadır. Ek olarak, timpan zarının yüzey alanı 55 milimetre kare kadarken, üzenginin yüzey alanı ortalama 3,2 milimetre karedir. Bu 17 katlık fark çarpı kaldıraç sisteminin 1,3 katlık oranı, kohleadaki sıvıya çarpan dalganın *toplam kuvvetinin* timpan zara çarpan kuvvetin 22 katına ulaşmasına neden olur. Sıvılar havadan daha büyük bir eylemsizliğe sahip olduklarından sıvıda titreşim oluşturmak için daha büyük bir kuvvete gereksinim vardır. Dolayısıyla, timpan zar ve kemikçik sistemi, havadaki ses dalgaları ile kohlea sıvısındaki ses titreşimleri arasında bir *empedans (direnç) eşleştirmesi* sağlar. Gerçekte empedans eşleştirmesi, 300-3000 döngü/saniyelik ses frekanslarında %50-75 düzeyinde bir mükemmellik gösterir; bu da gelen ses dalgalarındaki enerjinin büyük kısmının kullanılabilmesine olanak sağlar.

Kemikçik sistemi ile kulak zarının bulunmaması halinde ses dalgaları yine de orta kulağı hava yolu ile aşıp oval pencereden kohleaya girebilir. Bununla beraber, işitmedeki duyarlılık kemikçik iletimine göre 15-20 desibel azalır bu da orta düzeyde işitilen bir sesin zorlukla algılanabilen bir ses düzeyine düşmesine yol açar.

Tensor Timpani ve Stapedius Kaslarının Kasılmaları ile Sesin Zayıflatılması. Yüksek sesler kemikçik



Şekil 53-1. Kulak zarı, orta kulağın kemikçik sistemi ve iç kulak.

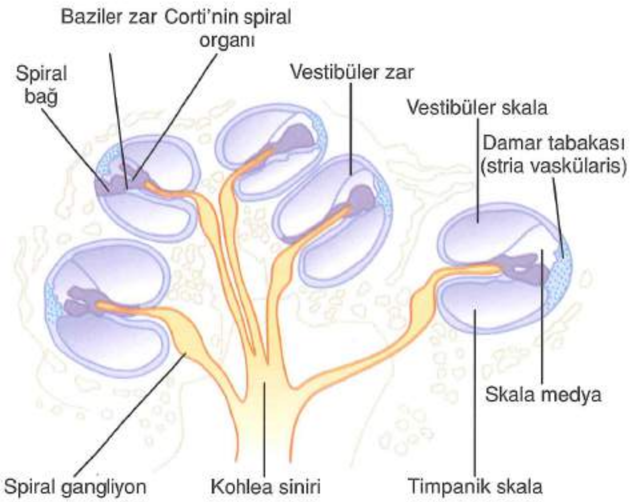
sistemi üzerinden aktarılır ve buradan merkezi sinir sistemine iletilirken sadece 40-80 milisaniyelik latent döneme sahip bir refleksle *stapedius kası* ve daha az ölçüde olmak üzere *tensor timpani* kasında kasılma meydana getirilir. Tensor timpani kası çekicin sapını içeri doğru çekerken stapedius kası üzengiyi dışarı doğru iter. Bu iki kuvvet birbirini söndürür ve bu yolla kemikçik sisteminin sertliği artırılır; sonuç olarak, esasen 1000 döngü/saniye altındaki düşük frekanslı seslerin kemik iletimi büyük ölçüde azalır.

Bu *zayıflatma refleksi* iletilen düşük frekanslı ses şiddetinde 30-40 desibel kadar bir azalma yapabilmektedir; bu da aşağı yukarı yüksek bir ses ile bir fısıltı arasındaki farka karşılık gelir. Bu mekanizmanın iki yarar sağladığına inanılmaktadır: Kohleayı aşırı derecede yüksek sesin neden olduğu titreşim hasarından *korumak* ve gürültülü bir ortamda düşük frekanslı sesleri *maskelemek*. Bu olay çoğunlukla zemin sesinin büyük bir bölümünü ortadan kaldırır ve kişinin, saniyede 1000 döngü üzerinde olan, sesli iletişimde bilginin çoğunu aktaran frekanstaki seslere yoğunlaşmasını sağlar.

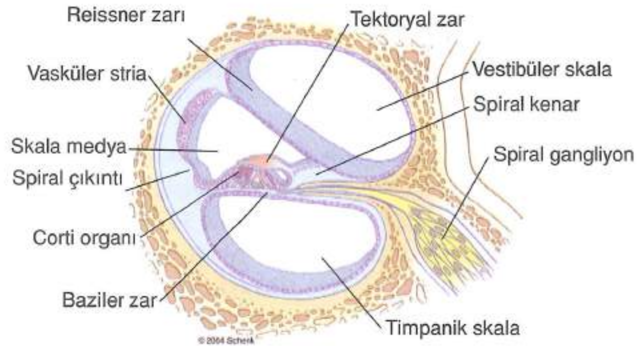
Tensor timpani ve stapedius kaslarının bir diğer işlevi kişinin kendi sesini duymaya karşı gösterdiği duyarlılığı azaltmaktır. Bu etki, beynin konuşma mekanizmasını etkinleştirmesiyle eşzamanlı olarak, bu kaslara ilettiği kollateral sinir uyarıları ile etkin hale geçirilir.

SESİN KEMİK ÜZERİNDEN İLETİLMESİ

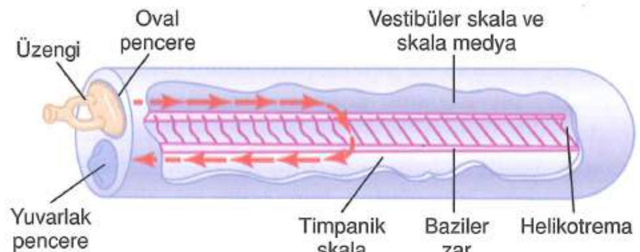
İç kulak temporal kemik içinde, *kemik labirent* adı verilen bir kemik boşluğuna gömülü olduğundan kafatasının tümüne ait titreşimler bizzat *kohlea* içindeki sıvıda titreşime neden olabilir. Dolayısıyla, uygun koşullarda, kafatasındaki herhangi bir kemik tümsek, özellikle kulağa yakın olan mastoid çıkıntı üzerine yerleştirilen bir diyapozon veya elektronik vibratör kişinin sesi duymasını sağlar. Öte yandan, sesin hava içindeki enerji düzeyi, özel bir elektromekanik ses yükseltici aygıt kemiğe uygulanmadığı sürece, bu ses yüksek olsa bile, sesin kemik iletimi yoluyla işitilmesine yetmez.



Şekil 53-2. Kohlea *(Gray H, CM [eds]: Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948'den yararlanılarak yeniden çizilmiştir.)*



Şekil 53-3. Kohleanın bir kıvrımından kesit.



Şekil 53-4. Üzenginin ileri doğru itmesiyle kohleadaki sıvı hareketi.

KOHLEA

KOHLEANIN İŞLEVSEL ANATOMİSİ

Kohlea bükülmüş borulardan oluşan bir sistemdir; yapısı **Şekil 53-1**'de, kesit yüzeyi ise **Şekil 53-2** ve **53-3**'de gösterilmiştir. Kohlea yan yana yerleşmiş üç kıvrık borudan oluşmuştur: (1) *skala vestibüli;* (2) *skala medya,* ve (3) *skala timpani.* Skala vestibüli ve skala medya birbirlerinden **Şekil 53-3**'de gösterilmiş olan *Reissner zarı* ile (buna *vestibüler zar* da denir) ayrılırken skala timpani ve skala medya birbirlerinden *baziler zar* ile ayrılmışlardır. Baziler zarın yüzeyine, *tüy hücreleri* adı verilen bir dizi elektromekanik duyarlı hücre içeren *Corti organı* oturmuştur. Bu hücreler ses titreşimlerine yanıt olarak sinir uyarıları üreten alıcı son organlardır.

Kıvrımı açılıp düz hale getirilmiş kohleanın ses titreşimlerinin iletilmesinde görev yapan işlevsel bölümleri **Şekil 53-4**'de şematik olarak çizilmiştir. Bu çizimde ilk dikkat edeceğiniz nokta Reissner zarının çizilmemiş olmasıdır. Bu zar öylesine ince ve öylesine kolaylıkla hareket etmektedir ki ses titreşimlerinin skala vestibüliden skala medyaya geçmesine bir engel oluşturmaz.

Dolayısıyla, sesin sıvı içindeki iletimi ele alındığında skala vestibüli ve skala medya tek bir odacık olarak kabul edilir. (Reissner zarının önemi, bu bölümde daha sonra ele alınacak olan ve ses-alıcı tüy hücrelerinin normal işlevi için gereken özel bir sıvıyı, skala medya içinde tutmasıdır.)

Ses dalgaları skala vestibüliye oval pencere hizasında üzenginin taban kısmından girer. Taban bölümü bu pencereyi kapatır ve pencerenin çerçevesine çember şeklinde gevşek bir bağla tutunmuş olduğundan ses titreşimleri ile içeri-dışarı hareket edebilir. İçe doğru hareket etmesi sıvıyı skala vestibüli ve skala medyaya doğru ilerletirken, dışa doğru hareket etmesi sıvının geriye doğru akmasına neden olur.

Baziler Zar ve Kohleada Rezonans. Baziler zar skala medyayı skala timpaniden ayıran fibröz bir zardır. Bu zar, kohleanın kemiksi merkezi olan *modiolustan* dış duvara doğru uzanan 20.000-30.000 *baziler lif* içerir. Bu lifler sert, esnek ve kamış şeklinde yapılar olup taban uçları kohleanın merkezi kemik yapısı (modiolus) içinde sabitleştirilmiştir; fakat gevşek baziler zar içine gömülü tepeleri dışında distal uçları sabit değildir. Bu lifler sert olmaları ve bir uçlarının serbest durumda olması nedeni ile tıpkı bir ağız mızıkasının ses pulları gibi titreşebilir.

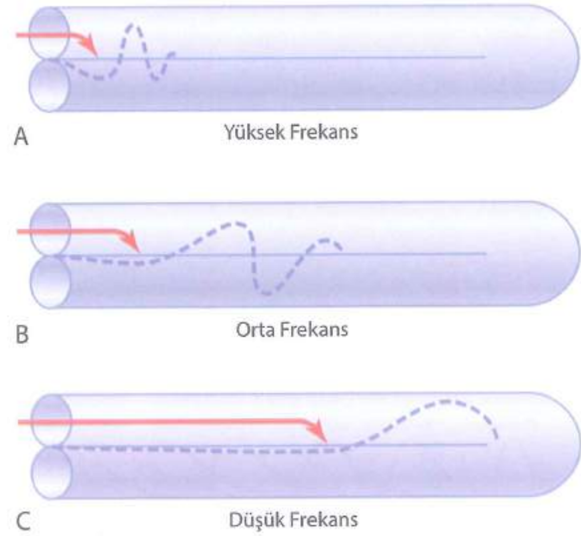
Baziler liflerin *boyları* oval pencereden başlayıp kohleanın tabanından tepesine (apeks) doğru giderek *artar;* oval ve yuvarlak pencere hizasında 0,04 mm kadar olan boyları kohleanın ucunda ("helikotrema") 0,5 mm'ye ulaşır; bu ise boylarında 12 katlık bir artış olduğunu gösterir.

Öte yandan liflerin *çapları* ise, oval pencereden helikotremaya giderken *azaldığı* için sertlikleri 100 kattan fazla azalır. Sonuç olarak, kohleanın tabanı civarındaki sert, kısa lifler yüksek frekanslarda en yüksek düzeyde titreşim gösterirken kohleanın tepesi civarındaki uzun, esnek lifler daha düşük frekansta en iyi titreşime sahiptir.

Yani baziler zarın *yüksek frekanslı rezonansı,* ses dalgalarının oval pencere üzerinden kohleaya girdiği taban civarında oluşur. Öte yandan, *düşük frekanslı rezonansın* helikotrema civarında görülmesinin ana nedeni, liflerin daha az sert olması ve kohlea tübülü boyunca titreşme zorunda olan fazladan sıvı kütlesinin oluşturduğu artmış "yük"tür.

SES DALGALARININ KOHLEA İÇİNDE İLETİLMESİ—"İLERLEYEN DALGA"

Üzenginin ayağı *oval pencere* üzerinde içeri doğru hareket ettiğinde, kohleanın her tarafı kemik duvarlarla sarılı olduğundan, *yuvarlak* pencerenin dışarıya doğru kabarması zorunludur. Oval pencereden içeriye giren bir ses dalgasının ilk etkisi baziler zarın, kohleanın tabanı hizasında yuvarlak pencere yönünde bükülmesine neden olmaktır. Öte yandan, baziler liflerde yuvarlak pencereye doğru bükülürken gelişen esnek gerim, bir sıvı dalgasının baziler zar boyunca helikotremaya doğru "ilerlemesini"

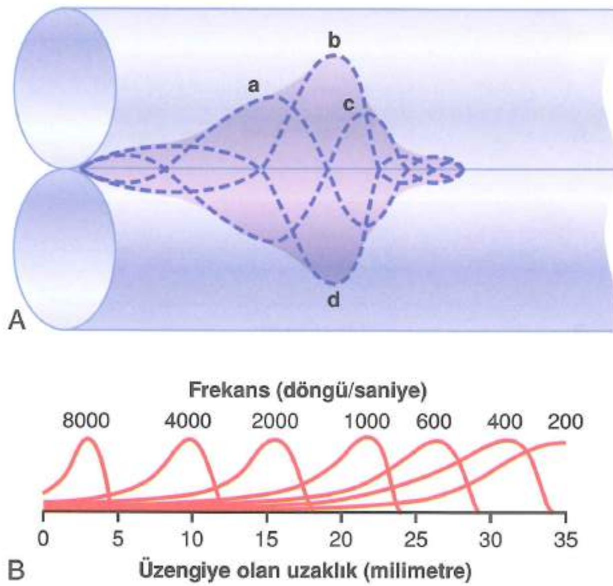


Şekil 53-5. Baziller zar boyunca yüksek, orta ve düşük frekanslı seslere ait "ilerleyen dalgalar".

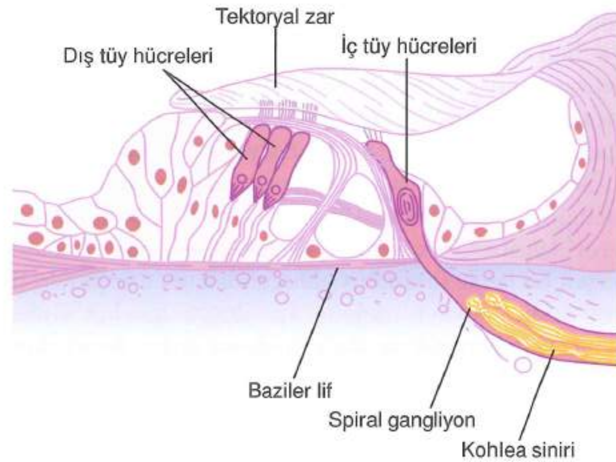
başlatır. **Şekil 53-5*A***'da yüksek frekanslı bir dalganın baziler zar üzerinde hareketini; **Şekil 53-5*B*** orta frekanslı bir dalganın hareketini ve **Şekil 53-5*C*** çok düşük frekanslı bir dalganın ilerlemesini göstermektedir. Dalganın baziler zar üzerinde hareket edişi, Bölüm 15'de tartışılmış olan bir basınç dalgasının arter duvarları üzerinde hareket etmesine benzer; bu olay, havuza atılan bir taşın su yüzünde oluşturduğu dalganın hareket etmesine de benzetilebilir.

Baziler Zarın Farklı Ses Frekansları İçin Gösterdiği Titreşim Kalıbı. **Şekil 53-5**'de gösterildiği gibi farklı frekanslardaki ses dalgalarının farklı iletim kalıpları bulunmaktadır. Her dalga başlangıçta göreceli olarak zayıf iken, o ses frekansına eşit olan doğal *rezanons frekansına* sahip baziler zar bölümüne ulaştığında şiddeti artmaktadır. Bu noktada baziler zar ileri geri öylesine kolaylıkla titreşebilmektedir ki dalgaya ait enerji tükenip sönmektedir. Sonuç olarak, dalga bu noktada son bulmakta ve artık baziler zarın geri kalan kısmında hareket etmemektedir. Yani, yüksek frekanslı bir ses dalgası baziler zar üzerinde kendisine ait rezonans noktasına ulaşıp yok olmadan önce sadece kısa bir mesafe katetmekte, orta frekansta bir ses dalgası yolun yaklaşık yarısını katedip sönmekte ve çok düşük frekanslı bir ses dalgası zar üzerinde boydan boya gitmektedir.

İlerleyen dalganın bir diğer özelliği, bunun baziler zarın başlangıç bölümünde hızla hareket ederken kohleanın daha iç kısımlarına gittikçe yavaşlamasıdır. Bu olayın nedeni oval pencereye yakın baziler liflerin yüksek bir esneklik katsayısına sahip olmalarına karşın bu katsayının zar üzerinde giderek azalmasıdır. Dalganın bu hızlı başlangıç iletimi, yüksek frekanslı seslerin kohlea



Şekil 53-6. A, Orta frekansta bir sese ait baziler zarın titreşimindeki genlik kalıbı. **B,** Farklı frekanslar için baziler zar üzerindeki en yüksek genlik noktalarını gösteren, saniyede 200 ile 8000 döngü arasındaki frekansta yer alan seslerin genlik kalıpları.



Şekil 53-7. Corti organı, dışarıya uzanan tüylerin üzerine basınç uygulayan tektoryal zar ve tüy hücreleri özellikle gösterilmiştir.

üzerinde yayılmalarına ve birbirlerinden ayrılmalarına yetecek kadar uzağa gidebilmelerine olanak sağlamaktadır. Bu sistemin yokluğu halinde yüksek frekanslı seslerin tümü baziler zarın ilk birkaç milimetresi içinde birbirlerine karışacak ve bunlara ait frekansların birbirlerinden ayrıştırılması mümkün olmayacaktı.

Baziler Zarın Titreşiminin Genlik Kalıbı. **Şekil 53-6A**'daki kesik çizgiler bir ses dalgasının, baziler zar üzerinde üzenginin (a) tümüyle içeriye yönelmesi, (b) başlangıç noktasına tekrar geri dönmesi, (c) tümüyle dışarıya yönelmesi ve (d) başlangıç noktasına tekrar geri dönmesi fakat bu defa içeriye doğru hareket etmesi, durumlarındaki konumunu göstermektedir. Bu farklı dalgaların etrafındaki gölgeli alan tam bir titreşim döngüsü sırasında baziler zardaki titreşimin derecesini göstermektedir. Bu, belli bir ses frekansı için baziler zara ait *titreşimin genlik kalıbıdır.*

Şekil 53-6B farklı frekanslara ait titreşimin genlik kalıplarını göstermektedir, saniyede 8000 döngülük ses için en yüksek genliğin kohleanın tabanına yakın bir yerleşme gösterdiğini, buna karşın saniyede 200 döngüden daha düşük frekansların baziler zarın tepesinde, skala vestibülinin skala timpaniye açıldığı yer olan helikotremaya yakın bir yerde bulunduğunu göstermektedir.

Ses frekanslarının birbirinden ayırt edilmesinde kullanılan başlıca yöntem, daha sonraki bölümde anlatılacağı gibi, baziler zar üzerine oturan Corti organından çıkan sinir liflerinin azami uyarılmaya uğradığı "bölgeye" dayanmaktadır.

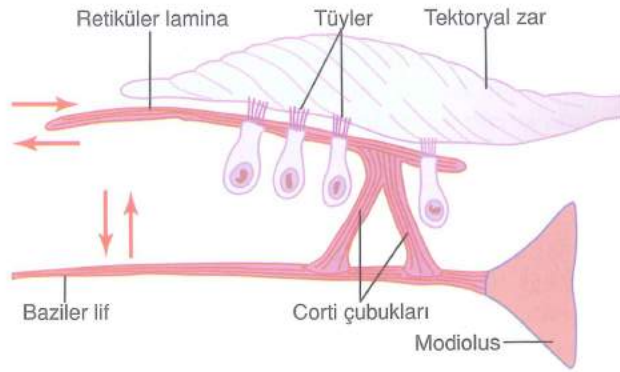
CORTİ ORGANININ İŞLEVİ

Şekil 53-3 ve **53-7**'de gösterilen Corti organı, baziler zardaki titreşime yanıt olarak sinir uyarıları üreten reseptör organdır. Corti organının baziler zar ve baziler liflerin yüzeyine oturduğuna dikkat ediniz. Corti organında yer alan gerçek duysal reseptörler *tüy hücreleri* adı verilen özelleşmiş iki tip sinir hücresidir; bunlar, yaklaşık 12 mikrometre çaplı 3500 tane tek sıra *internal* (veya "iç") *tüy hücreleri* ile sadece 8 mikrometre kadar çapta yaklaşık 12.000 tane üç veya dört sıra *eksternal* (veya "dış") *tüy hücreleridir.* Tüy hücrelerinin taban ve kenarları kohlea sinir sonlanmalarından oluşan bir ağ ile sinaps yapar. Bu sonlanmaların %90 ile 95'inin iç tüy hücreleri üzerinde sonlanması, bu hücrelerin sesin saptanmasındaki özel önemlerini vurgular.

Tüy hücreleri tarafından uyarılan sinir lifleri, kohleanın modiolusunda (merkezinde) yer alan *Corti'nin spiral gangliyonunu* oluşturur. Spiral gangliyon nöron hücreleri aksonlarını (toplam olarak 30.000 kadardır) *kohlea sinirine* ve daha sonra üst medulla düzeyinde merkezi sinir sistemine gönderir. Corti organının spiral gangliyon ve kohlea siniriyle olan ilişkisi **Şekil 53-2**'de gösterilmektedir.

Tüy Hücrelerinin Uyarılmaları. **Şekil 53-7**'de tüy hücrelerinden yukarı doğru ince tüyler veya *stereosilyumların* uzandığına ve bu uzantıların, skala medyadaki stereosilyumların hemen üzerinde uzanan *tektoryal zarın* yüzeyel jel kılıfına değdiğine veya bu kılıfın içine gömüldüğüne dikkat ediniz. Bu tüy hücreleri, Bölüm 56'da tartışılan vestibüler aygıtın krista ampullaris ve makulasında bulunan tüy hücrelerine benzemektedirler. Tüylerin belli bir yöne doğru eğilmesi, tüy hücrelerini depolarize ederken aksi yöne eğilme hücreleri hiperpolarize eder. Bu ise daha sonra, bu hücrelerin tabanlarında kavşak yapan işitme sinir liflerini uyarır.

Baziler zardaki titreşimin tüy uçlarını uyarma mekanizması **Şekil 53-8**'de gösterilmektedir. Tüy hücrelerinin dış uçları, baziler liflere sıkıca bağlanmış üçgen *Corti*



Şekil 53-8. Tektoryal zarın jel kılıfı içine uzanan tüylerin ileri-geri hareketi ile tüy hücrelerinin uyarılmaları.

çubukları ile desteklenen ve *retiküler lamina* adını alan, yassı plaktan oluşan sert bir yapı içine sımsıkı sabitlenmiştir. Baziler lifler, Corti çubukları ve retiküler lamina hep birlikte katı bir birim halinde hareket eder.

Baziler lifin yukarı doğru hareket etmesi retiküler laminayı yukarı ve modiolusa doğru *içeri* yönde sallar. Daha sonra, baziler zar aşağı doğru hareket edince retiküler lamina aşağı ve *dışa* doğru sallanır. Bu içeriye ve dışarıya doğru hareket tüy hücreleri tüylerinin tektoryal zar üzerinde arkaya ve öne doğru sürtünmesine neden olur. Dolayısıyla, baziler zarın titreştiği her durumda tüy hücreleri uyarılmış olacaktır.

İşitme Sinyalleri Esas Olarak İç Tüy Hücreleri Tarafından İletilir. Dış tüy hücre sayısının, iç tüy hücre sayısının üç ile dört katı arasında olmasına karşın işitme siniri liflerinin %90 kadarı dış hücrelerinden çok iç hücreler tarafından uyarılır. Bu kurguya rağmen, iç hücreler tümüyle işlevsel iken dış hücrelerin tahrip olması halinde, önemli derecede işitme kaybı meydana gelir. Bu yüzden, dış tüy hücrelerinin bir şekilde iç tüy hücrelerinin farklı ses tonlarına olan duyarlılığını denetlediğine dair bir açıklama önerilmiştir. Bu olaya reseptör sisteminin "ayarlanması" adı verilmektedir. Bu kavramı destekleyen bir kanıt, beyin sapından kalkan çok sayıda retrograd sinir liflerinin dış tüy hücreleri civarına gelmeleridir. Bu sinir liflerinin uyarılması dış tüy hücrelerinin boylarını gerçekten kısaltmakta ve olasılıkla bunların sertlik derecesini değiştirmektedir. Bu etkiler, kulağın farklı ses tonlarına olan duyarlılığını denetleyen ve dış tüy hücreleri üzerinden devreye sokulan geriye doğru (retrograd) bir sinirsel mekanizmanın varlığını düşündürmektedir.

Tüy Hücresi Reseptör Potansiyelleri ve İşitme Siniri Liflerinin Uyarılması. Stereosilyumlar (tüy hücrelerinin uçlarından dışarı taşan "tüyler") her bir silyumun sert bir protein iskeletine sahip olması nedeniyle katı yapılardır. Her tüy hücresinin apikal sınırında 100 kadar stereosilyum bulunur. Bu stereosilyumlar modiolustan dışarı doğru gidildikçe uzar; daha kısa stereosilyumların tepeleri ince bağlarla, kendisine bitişik daha uzun boydaki stereo-silyumun arka duvarına bağlanmıştır. Dolayısıyla, bir silyum kendisinden daha uzun olan silyumlara doğru bükülecek olursa daha küçük olan stereosilyumların tepeleri tüy hücrelerinin yüzeyinden dışarı doğru kuvvetle çekilecektir. Bu ise, 200-300 adet katyon geçiren kanalı açan mekanik bir dönüşüme neden olacak ve çevresinde bulunan skala medya sıvısındaki artı yüklü potasyum iyonlarının hızla stereosilyumun içine akmasına izin verecektir. Bu, tüy hücre zarının depolarizasyonuna neden olur.

Sonuç olarak, baziler lifler skala vestibüliye doğru büküldüğünde tüy hücreleri depolarize olurken aksi yöne büküldüklerinde bu hücreler hiperpolarize olurlar ve bu yolla bir tüy hücresinde reseptör potansiyeli üretilir. Bu potansiyel daha sonra tüy hücrelerinin tabanları ile kavşak yapan kohlea sinir uçlarını uyarır. Depolarizasyon sırasında tüy hücrelerinden bu kavşaklarda hızla etki eden bir nörotransmiterin serbestlendiğine inanılmaktadır. Bu transmiter maddenin glutamat olması olası ise de bu henüz kesin değildir.

Endokohlea Potansiyeli. Tüy hücreleri tarafından üretilen elektriksel potansiyelleri daha iyi açıklayabilmek için *endokohlea potansiyeli* adı verilen bir başka elektriksel olayı açıklamamız gerekir: Skala medya, vestibüler ve timpanik skalaları dolduran *perilenften* farklılıklar gösteren *endolenf* adlı bir sıvı ile doludur. Skala vestibüli ve skala timpani beyni çevreleyen subaraknoid mesafe ile doğrudan iletişim içinde bulunduklarından perilenfin yapısı beyin-omurilik sıvısının yapısı ile hemen hemen aynıdır. Bunun aksine, skala medyayı dolduran endolenf, skala medyanın dış duvarında yerleşmiş ileri derecede damarlı bir alan olan *stria vaskülaris* tarafından salgılanan tamamen farklı bir sıvıdır. Endolenfte yüksek konsantrasyonda potasyum ve düşük konsantrasyonda sodyum bulunurken perilenfte bunun tam tersi söz konusudur.

Endolenf ve perilenf arasında her an +80 milivolt kadar bir elektriksel potansiyel bulunur ve skala medya pozitif iken dışarısı negatiftir. Buna *endokohlea potansiyeli* adi verilir ve stria vaskülaris tarafından skala medyaya artı yüklü potasyum iyonlarının sürekli şekilde salgılanması ile oluşturulur.

Endokohlea potansiyelinin önemli olmasının nedeni tüy hücrelerinin tepelerinin retiküler lamina içinden geçerek skala medyanın endolenfin içinde yüzmesi, öte yandan daha alttaki gövde kısımlarının perilenf içinde yüzüyor olmasıdır. Ayrıca tüy hücreleri, perilenfe göre -70 mV'luk bir hücreiçi potansiyeline sahiptir; fakat tüylerin retiküler laminadan geçip endolenfe girdikleri üst yüzeylerinde endolenfe göre -150 mV'luk bir hücreiçi potansiyel vardır. Stereosilyumların tepelerindeki bu yüksek potansiyelin hücreyi aşırı duyarlı hale getirdiğine ve böylece hücrenin en hafif sese bile yanıt verebilme yeteneğini artırdığına inanılmaktadır.

SES FREKANSININ SAPTANMASI—"YER" İLKESİ

Daha önce yapılan tartışmalardan açıkça görülebileceği gibi, düşük frekanslı sesler kohlea apeksine yakın baziler

zarda en yüksek etkinleşmeye neden olurken, yüksek frekanslı sesler baziler zarın kohlea tabanına yakın kısmını etkinleştirmektedir. Ara frekanslardaki sesler ise bu iki uç arasında kalan ara mesafelerde yer alan zarı etkinleştirir. Üstelik, sinir lifleri kohleadan serebral kortekse kadar giden tüm kohlea yolu boyunca uzaysal bir örgütlenme gösterir. Serebral korteksin işitsel reseptif alanlarında ve beyin sapının işitsel yollarında işaretlerin kaydedilmesi, özgün ses frekansları ile özgül beyin nöronlarının etkinleştiğini göstermiştir. Dolayısıyla, sinir sisteminin farklı ses frekanslarını belirlemede kullandığı *ana* yöntem, baziler zar üzerinde en fazla uyarılan konumu saptamaktır. Bu olaya, ses frekansının saptanması için kullanılan *yer ilkesi* adı verilmektedir.

Şekil 53-6'ya tekrar bakacak olursak, baziler zarın helikotrema hizasındaki distal ucunun saniyede 200 döngü altında kalan tüm ses frekansları tarafından uyarıldığını görebiliriz. Dolayısıyla, 200'den 20'ye kadar olan aralıkta yer alan düşük ses frekansları arasında nasıl ayırım yapıldığını, yer ilkesini kullanarak anlamak oldukça zordur. İleri sürülen bir varsayıma göre bu düşük frekanslar birbirlerinden esas olarak *salvo* veya *frekans ilkesi* denilen bir olayla ayırt edilmektedir. Şöyle ki, saniyede 20'den 1500-2000 döngüye kadar olan düşük frekanslı sesler, aynı frekanslarda senkronize olmuş sinir impuls salvoları yaratabilmekte ve bu salvolar kohlea siniri tarafından beynin kohlea çekirdekleri içine iletilmektedir. Yine aynı bağlamda ileri sürüldüğüne göre kohlea çekirdekleri, salvo içindeki farklı frekansları birbirinden ayırt edebilmektedir. Aslında, normalde düşük frekanslı seslerin tümünün saptandığı baziler zarı yıkmak üzere kohleanın tüm apikal yarısının tahrip edilmesi, düşük frekanslı sesler arasında ayırım yapabilme becerisini tümüyle ortadan kaldırmamaktadır.

SES YÜKSEKLİĞİNİN SAPTANMASI

Ses yüksekliği işitsel sistem tarafından en az üç yoldan belirlenir.

Öncelikle, ses giderek yükselirken baziler zar ve tüy hücrelerinin titreşim genliği de giderek artar ve böylece tüy hücreleri sinir uçlarını çok daha hızlı şekilde uyarır.

İkinci olarak, titreşimin genliği artarken bu olay baziler zarın rezonans gösteren bölümünün saçaklarında kalan tüy hücrelerinin gitgide daha fazla sayıda uyarılmasına, dolayısı ile impulsların *uzaysal birikmesine* neden olur -yani, sadece birkaç sinir lifi yerine çok sayıda sinir lifi iletime katılır.

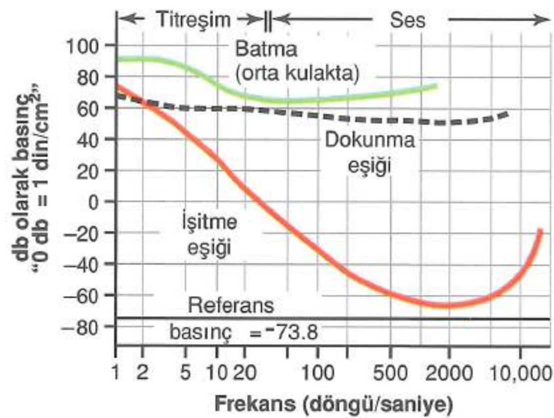
Üçüncü olarak, baziler zardaki titreşim yüksek bir şiddete ulaşıncaya kadar dış tüy hücreleri uyarılmamış halde kalırlar ve bu hücrelerin de uyarılması olasılıkla sinir sistemine sesin yüksek olduğunu gösterir.

Ses Yüksekliğindeki Değişikliklerin Saptanması-Kuvvet Yasası. Bölüm 47'de işaret edildiği gibi, bir kişi duysal uyarıların şiddetindeki değişiklikleri yaklaşık olarak gerçek şiddetin üstel kuvvetinin tersi ile orantılı olarak yorumlamaktadır. Ses örneği için, duyu değişikliği yorumu, gerçek ses şiddetinin yaklaşık olarak küp kökü ile orantılıdır. Bu durumu bir başka şekilde ifade edecek olursak, kulak, ses şiddetinde çok hafif fısıltıdan olası en yüksek gürültüye kadar olan değişiklikleri ayırt edebilmektedir. Bu ise, ses enerjisinde *yaklaşık 1 trilyon kez* artış olmasına veya baziler zarın hareket genliğinde 1 milyon kat artış olmasına eşdeğerdir. Oysa kulak sesteki bu büyük değişikliği 10.000 katlık bir artış olarak yorumlar. Yani şiddet skalası, işitme sisteminin ses algılama mekanizmaları tarafından büyük ölçüde "sıkıştırılmıştır". Bu ise kişiye, ses şiddetindeki değişiklikleri son derece geniş sınırlar içinde yorumlayabilme yetisi sağlamaktadır. Eğer şiddet skalası bu şekilde sıkıştırılmamış olsa idi bu denli geniş sınırları kullanmak mümkün olmayacaktı.

Desibel Birimi. Kulak ses şiddetindeki son derece büyük değişiklikleri algılayıp ayırt edebildiği için ses şiddetleri genellikle gerçek değerler yerine gerçek şiddetin logaritması olarak ifade edilir. Ses enerjisinde 10 kat artış olmasına 1 *bel* denir ve 0,1 bele 1 *desibel* adı verilir. Bir desibel, ses enerjisinde 1,26 kat gerçek bir artış olduğu anlamına gelir.

Ses yüksekliğindeki değişiklikleri ifade etmek için desibel sistemini kullanmanın bir diğer nedeni, iletişimde kullanılan ses şiddeti aralığı içinde, kulağın ses şiddetinde yaklaşık 1 desibellik bir *değişikliği* zorlukla ayırt edebilmesidir.

Farklı Frekanslarda Sesin İşitilmesi İçin Eşik. **Şekil 53-9**, farklı frekanslardaki seslerin kulak tarafından ancak algılanabildiği basınç eşiklerini göstermektedir. Bu şekil, 3000 döngü/saniyelik sesin, 70 desibel kadar düşük bir ses şiddetinde bile işitilebildiğini göstermektedir. 70 desibel 1 din/cm²'den küçük ses basıncına eşdeğerdir ve cm²'ye 10 milyonda bir mikrovata karşılık gelir. Bunun aksine, saniyede 100 döngülük bir ses, şiddetinin yukarıda verilen rakamın 10.000 katı olması halinde ayırt edilebilmektedir.



Şekil 53-9. Her ses frekansı düzeyi için ses enerjisi düzeyine karşı verilen işitme eşiği ile somestetik algılama (batma ve dokunma eşiği) arasındaki ilişki.

İşitmenin Frekans Aralığı. Genç bir kişi saniyede 20'den 20.000 döngüye kadar olan frekanslardaki sesleri işitebilir. Öte yandan, tekrar **Şekil 53-9**'a bakacak olursak, bu ses sınırının büyük ölçüde sesin yüksekliğine bağımlı olduğunu görürüz. Ses şiddeti 1 din/cm^2'lik ses basınç düzeyinin 60 desibel altında ise duyulan ses frekans sınırları saniyede 500-5000 döngüdür; sadece şiddetli sesler kullanılacak olursa 20-20.000 döngülük tam bir sınır elde edilebilir. Yaşlılıkta bu frekans sınırı, daha sonra bu bölümde tartışılacağı gibi çoğunlukla saniyede 50-8000 döngüye kadar kısalır.

MERKEZİ İŞİTME MEKANİZMALARI

İŞİTSEL SİNİR YOLLARI

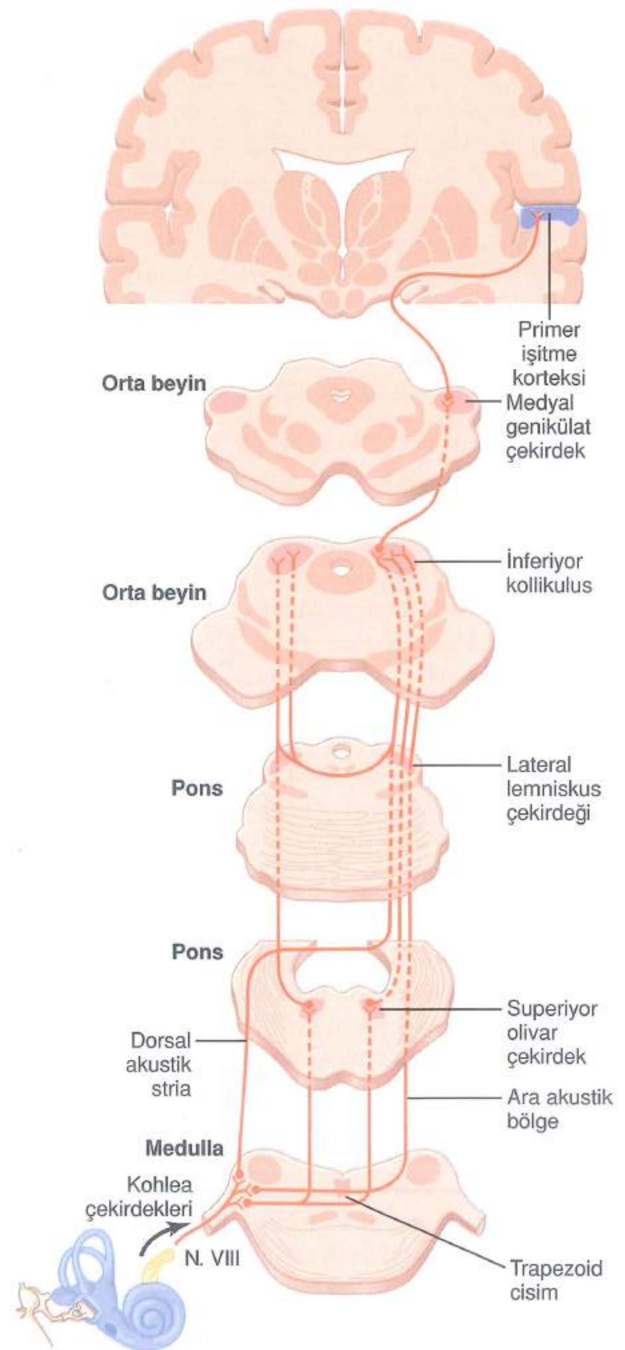
Şekil 53-10'da ana işitme yolları gösterilmiştir. Bu resimde, *Corti'nin spiral gangliyonundan* çıkan sinir liflerinin medullanın üst bölümünde bulunan *dorsal* ve *ventral kohlea çekirdeklerine* girdiği görülmektedir. Burada liflerin tümü kavşak yapmakta ve ikinci sıra nöronlar aksonlarını, *superiyor olivar çekirdekte* sonlanmak üzere beyin sapının karşı tarafına göndermektedir. Az sayıda ikinci sıra lifleri aynı taraftaki superiyor olivar çekirdeğe de gitmektedir.

Superiyor olivar çekirdekten kalkan işitme yolu *lateral lemniskus* içinde yukarıya tırmanır. Bu liflerin bazıları *lateral lemniskus çekirdeğinde* sonlanırsa da bunların birçoğu bu çekirdeği atlar ve işitsel liflerin tümünün veya neredeyse tümünün bağlantı yaptığı inferiyor kollikulusa gider. Yol buradan kalkıp tüm liflerin kavşak yapacağı *medyal genikülat çekirdeğe* geçer. Yol son olarak, *odituvar radyasyonlar* yoluyla, esas olarak temporal lobun superiyor girusunda yer alan *işitme korteksine* doğru ilerler.

Burada önem taşıyan bazı noktalara dikkat edilmesi gerekir. Önce, her iki kulaktan gelen sinyaller beynin her iki yanındaki yollar üzerinden taşınır; fakat taşımada karşı taraftaki yol daha baskındır. Beyin sapının en az üç noktasında bu iki yol arasında çaprazlaşma görülür: (1) trapezoid cisimde, (2) lateral lemniskusların iki çekirdeği arasındaki komissurada, ve (3) iki inferiyor kollikulusu birbirlerine bağlayan komissuradadır.

İkinci olarak, işitme yollarından çıkan çok sayıda kollateral lif, *beyin sapının retiküler etkinleştirici sistemine* doğrudan gitmektedir. Bu sistem difüz bir şekilde yukarıda beyin sapına ve aşağıda omuriliğe yayılmakta ve yüksek seslere yanıt olarak tüm sinir sistemini etkin hale getirmektedir. Diğer kollateraller *beyinciğin vermisine* gider ve burası da ani bir gürültüde derhal etkinleşir.

Üçüncü olarak, kohleadan kortekse kadar giden tüm yol boyunca, lif yollarının yerleşiminde yüksek derecede bir uzaysal yerleşim korunur. Aslında, farklı ses frekanslarının sonlanması için kohlea çekirdeklerinde *üç uzaysal kalıp,* inferiyor kollikuluslarda *iki kalıp,* işitme korteksinde birbirinden farklı ses frekansları için *tek bir kesin kalıp,* ve işitme korteksinde ve işitsel asosiyasyon alanlarında *en az beş tane olan daha az kesin diğer kalıplar* bulunmaktadır.



Şekil 53-10. İşitsel sinir yolları.

İşitsel Yolların Farklı Düzeylerindeki Ateşleme Hızları. İşitsel sinirden gelip kohlea çekirdeklerine giren tek sinir lifleri, en az saniyede 1000 olacak hızda ateşleyebilmektedir. Bu hız esas olarak sesin yüksekliği tarafından belirlenmektedir. Saniyede 2000-4000 döngüye kadar olan ses frekanslarında işitsel sinir impulsları çoğu kez ses dalgaları ile senkronizedir; ancak bu durum her dalga için geçerli değildir.

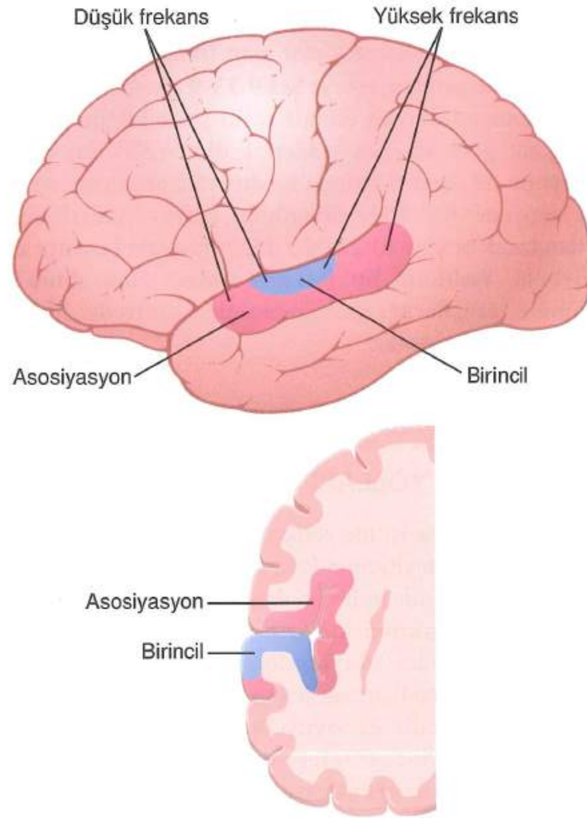
Beyin sapının işitsel yollarında ateşleme, saniyede 200 döngünün altındaki ses frekansları dışında ses frekansı ile

senkronize değildir. İnferiyor kollikulus düzeyinin üzerinde ise bu senkronizyon da ortadan kalkar. Bu bulgular, ses sinyallerinin kulaktan beynin yüksek merkezlerine hiç değiştirilmeden doğrudan aktarıldığı görüşünü çürütür; aksine ses sinyallerinden taşınan bilgi, kohlea çekirdekleri gibi en alt basamaklardan başlayarak impuls trafiği içindeki her düzeyde parçalanmaktadır. Özellikle sesin geldiği yönün algılanması ile ilintili olarak kohlea çekirdekleri hakkında daha fazla bilgiyi ileride tartışacağız.

İŞİTMEDE SEREBRAL KORTEKSİN İŞLEVİ

İşitsel sinyallerin beyin korteksinde yayıldığı alan **Şekil 53-11**'de gösterilmiştir; buna göre işitme korteksi temel olarak *superiyor temporal girusun supratemporal planında* yer almakla beraber *temporal lobun lateral yanına, insular korteksin* büyük bölümüne ve hatta *paryetal operkulumun* lateral parçasına da yayılmaktadır.

Şekil 53-11'de birbirinden ayrı iki alt bölüm gösterilmiştir; bunlar *birincil işitme korteksi* ve *işitsel asosiyasyon korteksir* (buna *ikincil işitme korteksi* de denir). Birincil işitme korteksi, medyal genikülat cisimden gelen uzantılarla doğrudan uyarılırken işitsel asosiyasyon alanları birincil işitme korteksinden gelen impulsların yanısıra, medyal genikülat cisme bitişik talamik asosiyasyon alanlarından gelen bir kısım uzantılarla ikincil olarak uyarılır.



Şekil 53-11. İşitme korteksi.

Birincil İşitme Korteksinde Ses Frekansının Algılanması. Birincil işitme korteksi ve işitsel asosiyasyon alanlarında en az *altı tane tonotopik haritanın* varlığı bulunmuştur. Bu haritaların her birinde, yüksek frekanslı sesler haritanın bir ucundaki nöronları uyarırken düşük frekanslı sesler karşı uçtaki nöronları uyarmaktadır. Büyük çoğunlukla, **Şekil 53-11**'de gösterildiği gibi düşük frekanslı sesler anteriyor yerleşim gösterirken yüksek frekanslı sesler posteriyor yerleşim göstermektedir. Bu düzenleme haritaların tümü için geçerli değildir.

Neden işitme korteksinde birbirinden farklı çok sayıda tonotopik harita bulunur? Yanıt, olasılıkla bu ayrı alanların her birinin sesin bir kısım özgül niteliklerini ele alıp işlemeleridir. Örneğin, birincil işitme korteksindeki geniş haritalardan bir tanesi neredeyse kesinlikle ses frekansları arasında ayırım yapmakta ve kişiye sesin tizliğine ait psikolojik duyguyu sağlamaktadır. Bir diğer harita olasılıkla sesin geldiği yönü belirlemek için kullanılmaktadır. Diğer işitme korteksi alanları, seslerin birden başlaması gibi özgül nitelikleri veya olasılıkla, gürültü ile saf frekans sesleri arasında karşılaştırma yapılması gibi özgül modülasyonları belirlemektedir.

İşitme korteksindeki her bireysel nöronun yanıt verdiği frekans sınırı kohlea ve beyin sapı ileti çekirdeklerinde olan sınırdan çok daha dardır. Tekrar **Şekil 53-6*B***'ye bakacak olursak, kohleanın tabanına yakın baziler zarın tüm frekanslardaki sesler tarafından uyarıldığı ve kohlea çekirdeklerinde bu geniş ses temsilinin aynen geçerli olduğu görülür. Buna rağmen, uyarı beyin korteksine ulaştığı zaman, sese yanıt veren nöronların çoğu geniş bir aralık yerine sadece dar bir frekans aralığına yanıt vermektedir. Dolayısıyla, yol üzerindeki herhangi bir noktada işleme mekanizmaları frekans yanıtını "keskinleştirmektedir". Bu keskinleştirme etkisinin esas olarak lateral inhibisyon olayı ile sağlandığına inanılmaktadır. Lateral inhibisyon, sinirlerde bilgi iletim mekanizmalarına ilişkin olarak Bölüm 47'de tartışılmıştır. Şöyle ki, kohleanın belli bir frekansla uyarılması bu birincil frekansın her iki yanında yer alan diğer ses frekanslarını inhibe eder; bu olayın nedeni, birincil uyarı yolundan çıkan ve bitişik yollar üzerine inhibitör etki uygulayan kollateral liflerdir. Aynı etkinin somestetik imgeler, görsel imgeler ve diğer tip duyuların keskinleştirilmiş kalıpları için de önem taşıdığı gösterilmiştir.

İşitme korteksinde ve *özellikle işitsel asosiyasyon korteksinde* bulunan nöronların birçoğu sadece kulaktaki özgül ses frekanslarına yanıt vermemektedir. İnanıldığına göre, bu nöronlar farklı ses frekanslarının birbirleriyle "bağlantısını" sağlamakta veya ses bilgisini korteksin diğer duysal alanlarından gelen bilgilerle birleştirmektedir. Gerçekten de, işitsel asosiyasyon korteksinin paryetal kısmı somatoduysal alan II ile kısmen örtüşmekte ve bu da duysal bilginin somatoduysal bilgi ile kolayca birleştirilebilmesini sağlamaktadır.

Ses "Kalıplarının" İşitme Korteksi Tarafından Ayırt Edilmesi. Bir kedi veya maymunda işitme korteksinin çift taraflı, tamamen çıkartılması sesi algılama veya seslere kabaca da olsa tepki verme yeteneklerini ortadan kaldırmaz. Bununla beraber, bu işlem hayvanın farklı ses perdelerini ve özellikle *ses kalıplarını* ayırt etme becerilerini büyük çapta azaltır veya bazen tamamen ortadan kaldırır. Örneğin, ses tonlarının özgül bir kalıba uygun şekilde birbiri ardından gelmesiyle oluşan bir diziyi veya örgüyü tanımak üzere eğitilmiş bir hayvan, işitme korteksi tahrip edildiği zaman bu becerisini yitirir; üstelik bu hayvan artık bu tür bir beceriyi yeniden öğrenemez. Dolayısıyla, işitme korteksi *tonal* ve *ardışık ses kalıplarının* ayırt edilebilmesinde özellikle önem taşımaktadır.

İnsanda her iki birincil işitme korteksinin haraplanması, kişinin işitme duyarlılığında büyük ölçüde azalmaya neden olur. Tek taraflı harabiyet, karşı taraftaki kulağın işitmesinde sadece hafif bir azalma yapar; bu olayın kulakta sağırlığa yol açmamasının nedeni, işitme nöron yolunda iki taraf arasında çok sayıda çapraz bağlantıların bulunmasıdır. Bununla beraber, bu olay kişinin bir ses kaynağını lokalize edebilme yeteneğini etkilemektedir. Bunun nedeni, lokalizasyon işlevi için her iki kortekse gelen sinyallerin karşılaştırılmasının gerekmesidir.

Birincil işitme korteksine dokunmayıp işitsel asosiyasyon alanlarını etkileyen lezyonlar kişinin duyma ve ses tonlarını ayırt edebilme yeteneğini veya en azından basit ses kalıplarını yorumlayabilme becerisini azaltmaz. Öte yandan bu kişi çoğu kez duyduğu sesin *anlamını* yorumlayamamaktadır. Örneğin, Wernicke alanı adı da verilen ve işitsel asosiyasyon korteksinin bir bölümünü oluşturan superiyor temporal girusun arka kısmında yer alan lezyonlar, çoğu kez kişi sözcükleri mükemmel şekilde duyabilse ve hatta yineleyebilse bile bu sözcüklerin anlamını yorumlamasını olanaksız kılar. İşitsel asosiyasyon alanlarının bu işlevleri ve bu alanların beynin genel entelektüel işlevleri ile olan ilişkileri Bölüm 58'de çok daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

SESİN GELDİĞİ YÖNÜN BELİRLENMESİ

Bir kişi sesin geldiği yatay yönü iki temel yöntemle belirler: (1) sesin her iki kulağa giriş zamanları arasındaki gecikme ve (2) sesin her iki kulaktaki şiddetleri arasındaki fark.

İlk mekanizma saniyede 3000 döngünün altındaki frekanslarda en iyi şekilde çalışırken, ikinci mekanizma en iyi yüksek frekanslarda işlev görür; çünkü bu frekanslarda baş daha büyük bir ses engeli oluşturmaktadır. Gecikme mekanizması, dış faktörlere bağımlı olmadığı, sadece iki akustik işaret arasındaki gerçek zaman aralığına bağımlı olduğu için, şiddet mekanizmasına göre sesin yönünü çok daha doğru şekilde ayırt eder. Kişi sesin kaynağının tam karşısında durduğunda ses her iki kulağa tümüyle aynı anda ulaşırken, sağ kulağın ses kaynağına sol kulaktan daha yakın olması halinde sağ kulaktan gelen ses işaretleri beyne sol kulaktan gelen işaretlerden daha önce girecektir.

Yukarıda anlatılan iki mekanizma sesin kişinin önü, arkası; yukarısı ya da aşağısından gelip gelmediği konusunda herhangi bir bilgi sağlamaz. Bu ayırım esas olarak her iki kulağın *kepçeleri* tarafından sağlanır. Kulak kepçesinin biçimi, sesin geldiği yöne bağımlı olarak kulağa giren sesin *niteliğinde* değişiklik yapar. Bunu başarabilmesinin nedeni farklı yönlerden gelen özgül ses frekanslarını bu yolla güçlendirebilmesidir.

Sesin Yönünü Algılamada Kullanılan Nöral Mekanizmalar. İster insan ister daha aşağı hayvanlarda olsun, beynin her iki yanındaki işitme kortekslerinin haraplanması, sesin geldiği yönü algılama becerisini hemen tümüyle ortadan kaldırır. Bu yön belirleme işlemi için kullanılan nöral çözümleme mekanizmaları beyin sapındaki *superiyor olivar çekirdeklerde* başlar; ancak işaretlerin yorumlanabilmesi için bu çekirdeklerden kortekse kadar giden yolun tamamına gereksinim duyulur. Kullanılan mekanizmanın şu şekilde olduğuna inanılmaktadır.

Superiyor olivar çekirdek (1) *medyal superiyor olivar çekirdek* ve (2) *lateral superiyor olivar çekirdek* olarak iki bölüme ayrılır. Lateral çekirdek sesin geldiği yönün belirlenmesi ile ilgilidir; basitçe, iki kulağa ulaşan *sesin şiddetleri arasındaki farkı* karşılaştırmakta ve yönün belirlenmesi için işitme korteksine uygun bir işaret göndermektedir.

Öte yandan *medyal superiyor olivar çekirdek, iki kulağa giren akustik sinyaller arasındaki gecikmeyi saptayacak* özgül bir mekanizmaya sahiptir. Bu çekirdek, biri sağa diğeri sola giden iki ana dendriti bulunan çok sayıda nöron içermektedir. Sağ kulaktan gelen akustik sinyal sağ dendrite, sol kulaktan gelen de sol dendrite ulaşır. Her bir nöronun uyarılma şiddeti iki kulaktan gelen iki akustik sinyal arasındaki özgül zaman farkına ileri derecede duyarlıdır. Çekirdeğin bir kenarındaki nöronlar kısa bir gecikmeye en yüksek yanıtı verirken karşı taraftaki nöronlar uzun bir gecikmeye yanıt vermektedir; bu iki uç arasında kalan nöronlar ise ara değerlere sahip gecikmelere en yüksek yanıtı verirler.

Yani, doğrudan başın önünden gelerek bir olivar çekirdek grubunu en yüksek düzeyde uyaran ses ile farklı yan açılardan gelerek karşı taraflardaki diğer nöron grubunu en yüksek düzeyde uyaran seslerden, medyal superiyor olivar çekirdekte nöronal uyarının uzaysal bir kalıbı oluşturulur. Sinyallerin bu uzaysal konuşlandırılması daha sonra işitme korteksine iletilir ve burada sesin geldiği yön, en fazla uyarılmaya uğrayan nöronların yerleşim yerleri tarafından belirlenir. Sesin yönünü belirlemek için kullanılan bu işaretlerin tümünün, sesin ton kalıplarına ait iletim yolundan farklı bir yol üzerinden iletildiğine ve bu sinyallerin serebral kortekste, sesin ton kalıbına ait bölgeden farklı bir alanı uyardığına inanılmaktadır.

Ses yönünün algılanmasında kullanılan bu mekanizma, duysal sinyallerin farklı nöral etkinlik düzeylerinden geçişleri sırasında, içerdikleri özgül bilgilerin nasıl çözümlendiğini bir kez daha göstermektedir. Bu örnekte, sesin yönünün "niteliği" ile ses tonlarının "niteliği" superiyor olivar çekirdekler hizasında birbirlerinden ayrılmaktadırlar.

Merkezi Sinir Sisteminden Alt İşitme Merkezlerine Giden Sentrifügal Sinyaller

Retrograd (geriye doğru) yolların korteksten kulağın içindeki kohleaya kadar işitsel sinir sisteminin her düzeyinde yer aldığı gösterilmiştir. Son yol temel olarak superiyor olivar çekirdekten Corti organındaki ses reseptörü olan tüy hücrelerine giden yoldur.

Bu retrograd lifler inhibitördür. Gerçekten, olivar çekirdeğin birbirinden farklı noktalarının doğrudan uyarılmasının Corti organındaki özgül alanları inhibe ettiği, bu alanların sese duyarlılıklarını 15-20 desibel azalttığı gösterilmiştir. Bir kişinin dikkatini özel nitelikli seslere yönelttiğinde diğer niteliklere sahip sesleri nasıl reddedebildiği bu yolla kolayca anlaşılabilir. Bu olay senfonik bir orkestrada yer alan tek bir müzik aletinin dinlenmesi sırasında kolaylıkla gösterilir.

İşitme Bozuklukları

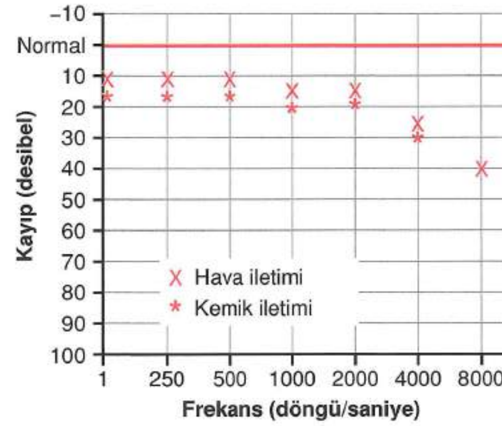
Sağırlık Tipleri

Sağırlık genellikle iki tipe ayrılır: (1) nedeni kohlea, işitme siniri veya kulaktan merkezi sinir sistemine giden devrelerdeki bozukluktan olan ve genellikle "sinirsel sağırlık" olarak adlandırılan, ve (2) kulağın sesi kohleaya ileten fiziksel yapılarındaki bozukluklara bağlı olan ve genellikle "iletim tipi sağırlık" olarak sınıflandırılan sağırlıklardır.

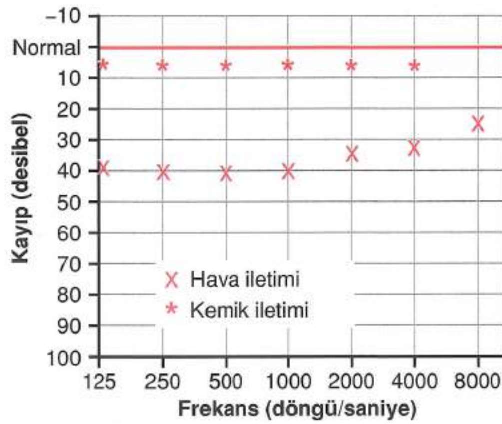
Kohlea veya işitme sinirinden herhangi birisi tahrip olmuşsa kişide kalıcı tipte sağırlık olur. Öte yandan, kohlea ve sinirin sağlam olup kulak zarı-kemikçik sisteminin tahrip olduğu veya ankiloza uğradığı (kemikçiklerin fibrozis veya kalsifikasyon nedeniyle "hareketsiz" hale geldiği) hallerde ses dalgaları kulak üzerinde kafatasına uyarlanan bir ses üreteci sayesinde kemik iletimi yoluyla hala kohleaya iletilebilir.

Odyometre. İşitme bozukluklarının doğasını belirlemek için "odyometre" kullanılır. Bu aygıt basitçe, düşük frekanslardan yüksek frekanslara kadar saf tonlar üretebilen elektronik osilatöre bağlanmış bir kulaklıktır. Aygıt, her frekans için normal kulak tarafından zorlukla duyulabilecek yükseklikte üretilen sesi, sıfır-şiddet düzeyinde ses olarak kabul edecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibre edilmiş bir ses kontrolü ile sesin yüksekliği sıfır düzeyinin üzerine yükseltilebilir. Sesin işitilebilmesi için normalin 30 desibel üzerine yükseltilmesi zorunlu olursa bu kişide o belirli frekans için 30 desibel düzeyinde bir *işitme kaybı* bulunduğu söylenir.

Bir odyometre kullanılarak işitme testi uygulanırken işitme spektrumunu kapsayan yaklaşık 8-10 frekans incelenir ve bu frekanslardan her birine ait işitme kayıpları belirlenir. Daha sonra, işitme spektrumundaki her frekans için işitme kaybını gösteren ve **Şekil 53-12** ile **53-13**'de örnekleri



Şekil 53-12. Yaşlı tipi sinirsel sağırlığa ait odyogram.



Şekil 53-13. Orta kulak sklerozu sonucu gelişmiş hava iletim tipi sağırlığa ait odyogram.

sunulan bir *odyogram* hazırlanır. Kulakta hava iletimini inceleyen bir kulaklıkla donatılmış olan odyometreye, mastoid çıkıntıdan kohleaya olan kemik iletimini de incelemek için ek olarak bir elektronik titreşim üreteci de eklenir.

Sinirsel Tip Sağırlıkta Odyogram. Kohlea, işitme siniri veya kulaktan itibaren merkezi sinir sistemi devrelerinde meydana gelmiş harabiyetleri kapsayan sinirsel sağırlıkta, hastanın hem hava hem de kemik iletimi yolu ile incelenen sesleri duyma becerisinde azalma veya tam kayıp vardır. Kısmi sinirsel sağırlığa ait bir odyogram **Şekil 53-12**'de gösterilmektedir. Bu şekilde, sağırlık esas olarak yüksek frekanslı seslere aittir. Bu tip sağırlıkların nedeni kohlea tabanındaki harabiyet olabilir. Bu tip sağırlık, hemen bütün yaşlı kişilerde çeşitli derecelerde görülür.

Sinirsel tip sağırlığın sık görülen diğer kalıpları şunlardır: (1) düşük frekanslı seslerin genellikle daha yüksek olmaları ve Corti organını daha fazla tahrip etmeleri nedeniyle, çok yüksek seslere uzun süre maruz kalma sonucu (bir rock müzik grubu üyesi veya jet uçağı bakım teknisyeninde olduğu gibi) ortaya çıkan düşük frekanslı seslere karşı sağırlık ve (2) Corti organının, özellikle streptomisin, gentamisin, kanamisin ve kloramfenikol gibi bazı antibiyotiklere karşı gösterdiği ilaç duyarlılığına bağlı olarak bütün frekanslara karşı sağırlık.

Orta Kulağın İletim Tipi Sağırlığında Odyogram. Sağırlığın sık rastlanan bir tipinde olayın nedeni, yinelenen enfeksiyonlardan sonra orta kulakta görülen fibroz veya *otoskleroz* denilen kalıtsal bir hastalığa bağlı olarak gelişen fibrozdur. Her iki durumda da ses dalgaları kemikçikler tarafından kulak zarından oval pencereye rahatça iletilememektedir. **Şekil 53-13**'de "orta kulak hava iletim tipi sağırlık" bulunan bir kişiye ait odyogram sunulmuştur. Bu olguda, kemik iletimi aslında normaldir; ama kemikçik sistemi ile sağlanan iletim, düşük frekanslarda çok daha fazla olmak üzere, bütün frekanslar için büyük ölçüde azalmıştır. Bazı iletim tipi sağırlıklarda üzenginin taban parçası, kemikte aşırı gelişme sonucu oval pencerenin pervazına "kaynamış" (ankiloze olmuş) hale gelmiştir. Bu tür olgularda kişi kemikçik iletimi yönünden tümüyle sağırlaşmıştır; ama üzenginin cerrahi olarak çıkartılması ve yerine sesi örsten yuvarlak pencereye iletecek küçük bir teflon veya metal protezin yerleştirilmesi ile normal işitmesini tekrar kazanabilir.

Kaynaklar

Avan P, Büki B, Petit C: Auditory distortions: origins and functions. Physiol Rev 93:1563, 2013.

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Bulankina AV, Moser T: Neural circuit development in the mammalian cochlea. Physiology (Bethesda) 27:100, 2012.

Dallos P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. Curr Opin Neurobiol 18:370, 2008.

Defourny J, Lallemend F, Malgrange B: Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. Am J Physiol Cell Physiol 301:C750, 2011.

Géléoc GS, Holt JR: Sound strategies for hearing restoration. Science 344:1241062, 2014.

Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses. Curr Opin Neurobiol 18:389, 2008.

Grothe B, Pecka M, McAlpine D: Mechanisms of sound localization in mammals. Physiol Rev 90:983, 2010.

Hudspeth AJ: Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. Neuron 59:530, 2008.

Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds. Physiol Rev 84:541, 2004.

Kandler K, Clause A, Noh J: Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. Nat Neurosci 12:711, 2009.

King AJ, Dahmen JC, Keating P, et al: Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. Neurosci Biobehav Rev 35:2129, 2011.

King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? Nat Neurosci 12:698, 2009.

Mizrahi A, Shalev A, Nelken I: Single neuron and population coding of natural sounds in auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 24:103, 2014.

Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system. Curr Opin Neurobiol 18:413, 2008.

Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. N Engl J Med 357:2380, 2007.

Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. Science 295:1025, 2002.

Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 12:433, 2002.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Sajjadi H, Paparella MM: Meniere's disease. Lancet 372:406, 2008.

Schreiner CE, Polley DB: Auditory map plasticity: diversity in causes and consequences. Curr Opin Neurobiol 24:143, 2014.

Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE: Hierarchical representations in the auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 21:761, 2011.

Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. Physiol Rev 82:601, 2002.

Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5:279, 2004.



Kimyasal Duyular—Tat ve Koku

Tat ve koku duyuları, yenilmesi zevkli ve besleyici yiyecekler ile hoşa gitmeyen ve hatta öldürücü olan besinler arasında ayırım yapmamıza olanak sağlar. Ayrıca, tat ve koku duyuları, besinlerin sindirimi ve kullanımı ile ilgili olan fizyolojik yanıtları başlatırlar. Koku duyusu hayvanlara civarlarında bulunan diğer hayvanları fark etmelerini ve hatta hayvanlar arasında tek tek bireyleri ayırt etmelerini mümkün kılar. Son olarak, her iki duyu, sinir sistemimizin ilkel duygusal ve davranışsal işlevleri ile sıkı sıkıya bağlıdır. Bu bölümde, tat ve koku uyaranlarının nasıl algılandığını ve beyne kadar iletilen sinirsel sinyaller halinde nasıl kodlandığını tartışacağız.

TAT DUYUSU

Tat temelde ağızdaki *tat tomurcuklarının* bir işlevidir; ama herkesin kendi deneyiminden çok iyi bildiği gibi, kişinin koku duyusu tat algılamasına da güçlü bir katkıda bulunur. Ek olarak, ağızdaki dokunma duyuları tarafından saptanan besinin dokusu ve yiyecekte bulunan biber gibi ağrı sonlanmalarını uyaran maddelerin varlığı tat almayı büyük ölçüde değişikliğe uğratır. Tat duyusunu önemli kılan şey kişinin bu duyu sayesinde besinleri zevkine ve çoğu kez vücut dokularının özgül maddelere olan metabolik gereksinimine göre seçmesine olanak sağlamasıdır.

TEMEL TAT DUYULARI

Farklı tat reseptörlerini uyaran özgül kimyasal maddelerin kimlikleri halen tümüyle bilinmemektedir. Psikofizyolojik ve nörofizyolojik araştırmalar tat hücrelerinde en az 13 olası kimyasal reseptörü aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: 2 sodyum reseptörü, 2 potasyum reseptörü, 1 klorür reseptörü, 1 adenozin reseptörü, 1 inozin reseptörü, 2 tatlı tadı reseptörü, 2 acı tadı reseptörü, 1 glutamat reseptörü ve 1 hidrojen iyon reseptörü.

Tadın pratik analizi için yukarıda anılan reseptör yetenekleri, *temel tat duyuları* adı verilen beş genel küme halinde de gruplandırılmaktadır. Bunlar *ekşi, tuzlu, tatlı, acı ve "lezzetli"*dir.

Bir kişi birbirinden farklı yüzlerce tat algılayabilir. Bunların tümünün, Bölüm 51'de anlatıldığı şekilde, tıpkı renkleri üç ana rengin bileşimleri olarak algılamamızda olduğu gibi, temel tat duyularının bileşimleri olduğu kabul edilmektedir.

Ekşi Tadı. Ekşi tadın nedeni asitler, yani hidrojen iyon konsantrasyonu olup bu tat duyusunun şiddeti *hidrojen iyon konsantrasyonunun logaritması* ile aşağı yukarı orantılıdır. Yani bir besin ne kadar asit ise ekşi tadı o denli fazla olacaktır.

Tuzlu Tadı. Tuzlu tadı iyonize olabilen tuzlar ve temel olarak sodyum iyon konsantrasyonu tarafından uyarılır. Tadın niteliği bir tuzdan diğerine bir ölçüde değişkenlik gösterir; bunun nedeni söz konusu tuzun tuzluluk dışında diğer tatları da uyarmasıdır. Tuzların katyonları ve özellikle sodyum katyonları tuzlu tattan sorumludur; anyonların da bu tada daha az ölçüde katkısı vardır.

Tatlı Tadı. Tatlı tadın nedeni tek bir kimyasal madde sınıfı değildir. Bu tadı meydana getiren bazı kimyasal madde tipleri arasında şekerler, glikoller, alkoller, aldehitler, ketonlar, amitler, esterler, bazı amino asitler, bazı küçük proteinler, sülfonik asitler, halojenli asitler ve kurşun ve berilyumun inorganik tuzları bulunmaktadır. Tatlı duyusuna neden olan maddelerin çoğunun organik kimyasal maddeler olduğuna özellikle dikkat etmeniz gerekir. Burada özellikle ilginç olan bir husus, bir kimyasal maddenin kimyasal yapısında, örneğin basit bir radikal eklenmesi gibi yapılacak ufak tefek değişikliklerin çoğu kez bu maddenin tadını tatlıdan acıya çevirmesidir.

Acı Tadı. Acı tadı tıpkı tatlı tadında olduğu gibi kimyasal maddelerin bir tek tipi tarafından oluşturulmaz. Burada da, acı tat veren maddelerin hemen tümü organik maddelerdir. İki belirli madde sınıfının özellikle acı tat duyusuna neden olması olasıdır: (1) azot içeren uzun zincirli organik maddeler ve (2) alkaloitler. Alkaloitler kinin, kafein, striknin ve nikotin gibi tıpta kullanılan birçok ilacı kapsamaktadır.

Bazı maddeler önce tatlı tadı uyandırmalarına karşın daha sonra acı tat verirler. Bu durum özellikle sakarin için geçerlidir; bu madde bu nedenle bazı kişiler tarafından reddedilir.

Acı tat, yüksek yoğunlukta olduğunda kişi veya hayvanın yiyeceği reddetmesine neden olur. Bu olay kuşkusuz acı tat duyusunun önemli bir işlevidir. Çünkü zehirli bitkilerde bulunan birçok öldürücü toksin alkaloittir ve

bu alkaloitlerin hemen hemen tümü şiddetli bir acı tat uyandırır ve o besinin reddedilmesine neden olur.

Lezzetli (Umami) Tadı. Lezzetli anlamına gelen, Japonca bir kelime olan *umami,* ekşi, tuzlu, tatlı veya acıdan nitel olarak farklı, hoşa giden bir tat duyusunu temsil eder. Lezzetli tadı, et özütleri ve eski peynir gibi *L-glutamat* içeren besinlerin baskın tadı olup bazı fizyologlar bunu ayrı ve temel tat uyaranlarının beşincisi olarak kabul etmektedir.

L-glutamata ait bir tat reseptörü, beyindeki sinir kavşaklarında da bulunan glutamat reseptörlerinden biri ile ilişkili olabilir. Öte yandan, umami tadından sorumlu molekül mekanizmaları halen kesin olarak bilinmemektedir.

TAT EŞİĞİ

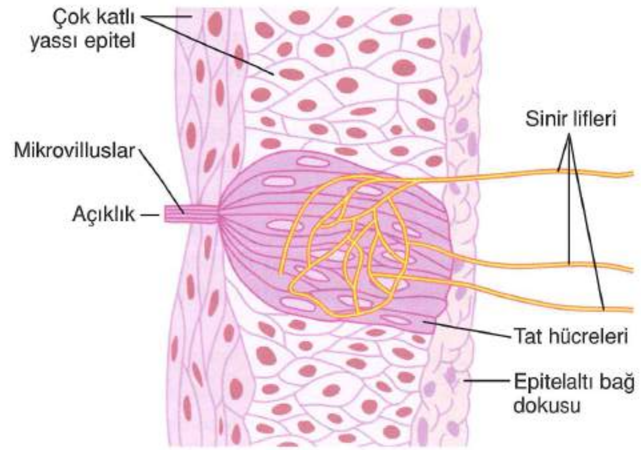
Hidroklorik asit tarafından ekşi tadın uyarılması için eşik ortalama 0,0009 N; sodyum klorür tarafından tuzlu tadın uyarılması için eşik 0,01 M; sükroz tarafından tatlı tadın uyarılma eşiği 0,01 M; kinin tarafından acı tadın uyarılma eşiği 0,000008 M'dır. Beklenebileceği gibi, acı tada duyarlılığın diğerlerine oranla ne kadar yüksek olduğuna dikkat ediniz; böylece bu duyu besinlerdeki çok sayıda tehlikeli zehire karşı koruma işlevi yapar.

Tablo 54-1 farklı maddelere ait göreceli tat indekslerini (tat eşikleri) vermektedir. Bu tabloda, tadın dört temel duyusunun şiddetleri sırasıyla hidroklorik asit, kinin, sükroz ve sodyum klorür tat şiddetlerine gönderme yapılarak ifade edilmiş olup, bunların her birinde tat indeksi rastgele 1 olarak kabul edilmiştir.

Tat Körlüğü. Bazı kişiler bazı maddelere ve özellikle tiyoüre bileşiklerinin farklı tiplerine karşı tat körlüğü gösterirler. Tat körlüğünü göstermek için psikologlar tarafından sıkça kullanılan bir madde olan *feniltiyokarbamit*'e karşı toplam nüfusun %15-30 kadarı tat körlüğü göstermektedir; tat körlüğünün gerçek yüzdesi test yöntemine ve kullanılan maddenin konsantrasyonuna bağımlıdır.

TAT TOMURCUĞU VE İŞLEVİ

Şekil 54-1'de, çapı yaklaşık 1/30 milimetre, boyu yaklaşık 1/16 milimetre olan bir tat tomurcuğu görülmektedir. Tat tomurcuğu değişikliğe uğramış 50 kadar epitel hücresinden oluşur; bu hücrelerin bir kısmı *destek hücreleri,*



Şekil 54-1. Tat tomurcuğu.

Tablo 54-1 Farklı Maddelerin Görece Tat İndeksleri

Ekşi Maddeler	İndeks	Acı Maddeler	İndeks	Tatlı Maddeler	İndeks	Tuzlu Maddeler	İndeks
Hidroklorik asit	1	Kinin	1	Sükroz	1	NaCl	1
Formik asit	1.1	Brusin	11	1-Propoksi-2-amino-4-nitrobenzen	5000	NaF	2
Klorasetik asit	0.9	Striknin	3.1	Sakarin	675	$CaCl_2$	1
Asetilasetik asit	0.85	Nikotin	1.3	Kloroform	40	NaBr	0.4
Laktik asit	0.85	Feniltiyoüre	0.9	Früktoz	1.7	NaI	0.35
Tartarik asit	0.7	Kafein	0.4	Alanin	1.3	LiCl	0.4
Malik asit	0.6	Veratrin	0.2	Glikoz	0.8	NH_4Cl	2.5
Potasyom H tartarat	0.58	Pilokarpin	0.16	Maltoz	0.45	KCl	0.6
Asetik asit	0.55	Atropin	0.13	Galaktoz	0.32		
Sitrik asit	0.46	Kokain	0.02	Laktoz	0.3		
Karbonik asit	0.06	Morfin	0.02				

NaCl, sodyum klorür; NaF, sodyum florür; $CaCl_2$, kalsiyum klorür; NaBr, sodyum bromür; NaI, sodyum iyodür; LiCl, lityum klorür; NH_4Cl, amonyum klorür; KCl, potasyum klorür. Veri, Pfaffman C: Handbook of Physiology, cilt 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, s. 507'den alınmıştır.

diğerleri *tat hücreleridir.* Tat hücreleri çevrelerindeki epitel hücreleri sürekli mitotik bölünme ile yenilenmeye uğradığından bunların bazıları genç hücrelerdir. Diğerleri ise olgun hücreler olup tomurcuğun merkezinde yer alır; fakat kısa sürede yıkılıp dağılırlar. Her tat hücresinin yaşam süresi alt sınıf hayvanlarda 10 gün kadarsa da insanlardaki durum bilinmemektedir.

Tat hücrelerinin dış uçları **Şekil 54-1**'de gösterildiği gibi küçük bir *tat deliğini* çevreler. Her tat hücresinin tepesinden çıkan çok sayıda *mikrovilluslar* veya *tat tüyleri* ağız boşluğuna doğru tat deliğinden çıkar. Bu mikrovilluslar tat için reseptör yüzeyini sağlamaktadır.

Tat siniri lifleri tat hücrelerinin gövdeleri çevresinde birbiri içine girmiş çok sayıda sonlanan dallardan oluşan bir ağ yapmıştır; bunlar tat reseptör hücreleri tarafından uyarılır. Bu liflerden bazıları tat hücre zarları üzerinde bulunan cepler içine sokulmuştur. Lif civarındaki hücre zarına bitişik olarak çok sayıda vezikül bulunmaktadır. Bu veziküllerin, tat uyarısına yanıt olarak sinir lifi sonlanmalarını uyarmak üzere hücre zarından serbest bırakılan bir nörotransmiter madde içerdiğine inanılmaktadır.

Tat Tomurcuklarının Yerleşimi. Tat tomurcukları dilde bulunan üç tip papillaya aşağıdaki şekilde yerleşmiştir: (1) çok sayıda tat tomurcuğu dilin arka kısmının yüzeyinde bir V şekli yapacak tarzda oturmuş olan sirkumvallat papillaları kuşatan oluğun duvarlarına yerleşmiştir; (2) orta sayıda tat tomurcuğu dilin ön düz yüzeyi üzerine yerleşik fungiform papillalar üzerindedir ve (3) orta sayıda tat tomurcuğu, dilin yan yüzleri boyunca uzanan kıvrımlara yerleşik folyat papillalar üzerinde yer almaktadır. Bunlara ek olarak tat tomurcukları damağa da yerleşmiş olup birkaç tanesi bademciklerin bağlantıları üzerine, küçük dile ve hatta proksimal özofagusa yerleşiktir. Erişkinlerde 3.000-10.000 tat tomurcuğu bulunurken çocuklarda bu sayı biraz daha fazladır. Kırk beş yaşından sonra tat tomurcuklarının birçoğu bozulur ve bu da ileri yaşlarda tat duyarlığının azalmasına neden olur.

Tat Tomurcuklarının Bir Temel Tat Uyarısına Karşı Özgüllüğü. Tek tek tat tomurcuklarında yapılan mikroelektrot araştırmaları, *tat maddesi düşük konsantrasyonda iken,* her tat tomurcuğunun *beş temel tat uyarısından bir tanesine en fazla yanıt verdiğini* göstermiştir. Ancak yüksek konsantrasyonlara çıkıldığında, tomurcukların çoğu iki veya daha fazla sayıda temel tat uyarıları ve "temel" tat kategorisine girmeyen diğer birkaç tat uyaranı tarafından uyarılabilir.

Tat Tomurcuklarının Uyarılma Mekanizması

Reseptör Potansiyeli. Tat hücresinin zarı, diğer duysal reseptör hücrelerinin çoğunda olduğu gibi, zarın içi zarın dışına göre eksi yüklü olacak şekilde bir düzenlemeye sahiptir. Tat tüylerine bir tat maddesinin uygulanması, bu eksi potansiyelde kısmi bir kayba neden olur; yani tat hücresi *depolarize* hale geçer. Çoğu durumda, geniş bir aralık içinde, potansiyeldeki azalma, uyaran madde derişiminin logaritması ile yaklaşık bir orantı gösterir. Tat hücresinin *elektriksel potansiyelindeki bu değişikliğe* tadın *reseptör potansiyeli* adı verilir.

Uyarıcı maddelerin çoğunun reseptör potansiyelini başlatmak üzere tat villusları ile tepkimeye girmede kullandığı mekanizma, tat kimyasalının, villus zarı üzerinden dışarı taşan veya bunun yakınında yer alan tat reseptör hücresinin dış yüzeyine yerleşik bir protein reseptör molekülüne bağlanmasıdır. Bu bağlanma daha sonra iyon kanallarını açar ve artı yüklü sodyum iyonları veya hidrojen iyonlarının hücre içine girmesine ve hücrenin normal eksi durumunu depolarize etmesine neden olur. Daha sonra tat kimyasalının kendisi tat villusu üzerinden tükürükle yavaş yavaş yıkanıp uzaklaştırılır ve böylece uyarı ortadan kalkar.

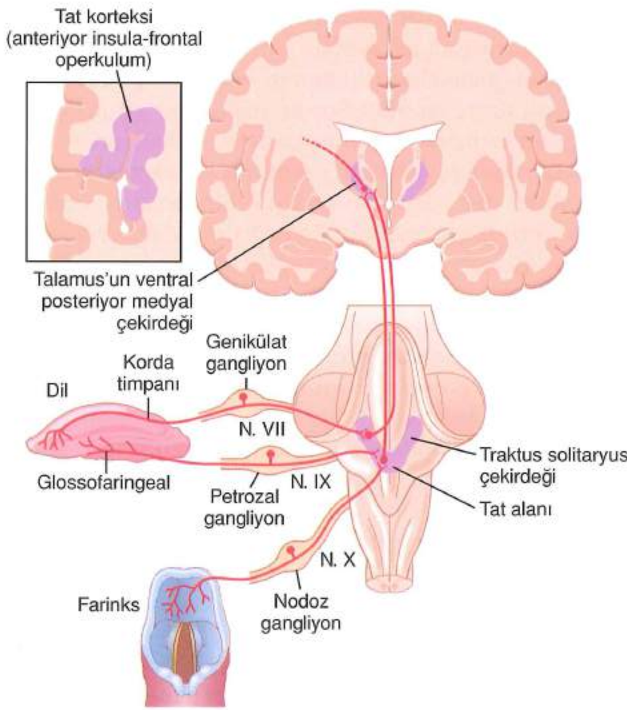
Her tat villusundaki reseptör proteininin tipi, algılayacağı tadın tipini belirler. Tuzlu ve ekşi tatları uyandıran, sırasıyla sodyum ve hidrojen iyonları için olan reseptör proteinleri, tat hücrelerinin apikal zarlarında bulunan özgül iyon kanallarını açar ve böylece reseptörleri etkin hale getirir. Öte yandan tatlı ve acı tat duyuları için, reseptör proteini moleküllerinin apikal zarlardan dışarı taşan bölümleri tat hücreleri içindeki *ikinci haberci transmiter maddeleri* etkinleştirmekte ve bu ikinci haberciler, tat sinyallerini uyandıracak olan hücre içi kimyasal değişikliklere neden olmaktadır.

Tat Tomurcuğu Tarafından Sinir Uyarılarının Oluşturulması. Tat uyaranı ilk kez uygulandığı zaman, tat tomurcuklarından çıkan sinir liflerindeki boşalma hızı, saniyenin çok küçük bir bölümünde, doruk noktasına ulaşır; fakat sonra izleyen birkaç saniye içinde adaptasyon gelişerek, tat uyarısı devam ettiği sürece devam eden, daha düşük ve kararlı bir düzeye geri döner. Yani, tat siniri tarafından önce hızla güçlü bir sinyal iletilmekte, daha sonra tat tomurcuğunun tat uyaranına maruz kaldığı süre boyunca devam eden, daha zayıf ve kesintisiz bir sinyal gönderilmektedir.

TAT SİNYALLERİNİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE İLETİLMESİ

Şekil 54-2'de, dil ve yutak bölgesinden kalkan tat sinyallerinin merkezi sinir sistemine iletiminde kullanılan nöron yolları gösterilmiştir. Dilin ön üçte ikisinden kalkan tat uyarıları önce *lingual sinire,* buradan da *korda timpani* üzerinden *fasiyal sinire,* ve son olarak beyin sapındaki *traktus solitarius'a* aktarılmaktadır. Dil sırtında yer alan sirkumvallat papillalardan ve ağzın diğer posteriyor bölgeleri ile boğazdan kalkan ve *glossofaringeal sinir* ile iletilen tat duyuları da *traktus solitarius'a,* fakat biraz daha arka bölgeye girmektedir. Son olarak, az sayıda tat sinyali dilin tabanı ve faringeal bölgenin diğer kısımlarından *vagus siniri* yoluyla *traktus solitarius'a* aktarılmaktadır.

Tat liflerinin tümü arka beyin sapındaki *traktus solitarius çekirdekleri* ile sinaps yapar. Bu çekirdekler, ikinci sıra nöronlarının aksonlarını, dorsal kolon-medyal lemniskus sisteminin fasiyal bölgelerinin talamik sonlanmalarının hafifçe medyaline yerleşmiş olan *talamusun ventral posteriyor medyal çekirdeğindeki* küçük bir alana gönderir. Talamustan kalkan üçüncü sıra nöronları, uyarıyı



Şekil 54-2. Tat sinyallerinin merkezi sinir sistemine aktarılması. N., sinir.

pariyetal serebral kortekste postsentral girusun alt ucuna, bunun silvian yarığının içine kıvrıldığı yere ve bitişiğindeki operküler alana aktarır. Bu alan serebral somatik alan I'deki dilin dokunma sinyallerine ait alanın hafifçe lateral, ventral ve rostralinde yer almaktadır. Tat yollarına ait bu tanımlamadan kolayca görüleceği gibi bu alanlar dilden gelen somatoduysal yollara çok sıkı bir paralellik göstermektedir.

Tat Refleksleri Beyin Sapında Bütünleştirilir. Traktus solitariyustan kalkan birçok tat sinyali beyin sapı içinde *superiyor ve inferiyor salivator* çekirdeklere doğrudan iletilir ve bu alanlar sinyalleri, besinin yenilmesi ve sindirilmesi sırasında tükürük salgılanmasının denetlenmesine yardım etmek için, submandibüler, sublingual ve parotis bezlerine aktarır.

Tada Karşı Hızlı Adaptasyon Gelişmesi. Herkes tat duyusunun çok hızlı bir adaptasyon gösterdiğini ve çoğu kez bu olayın, uyarının devam etmesi halinde bir dakika içinde gerçekleştiğini bilmektedir. Yine de, tat sinir lifleri ile yapılan elektrofizyolojik araştırmaların açıkça ortaya koyduğu bir husus, tat tomurcuklarında görülen adaptasyonun, bu olayın genelde ancak yarısından sorumlu olduğudur. Şu halde, tat duyusunda sonuçta görülen ileri derecede adaptasyon hemen hemen tümüyle bizzat merkezi sinir sistemi içinde gerçekleşir; ancak, bunun için kullanılan mekanizmalar bilinmemektedir. Bu mekanizma, hangi hızda olursa olsun, adaptasyonun hemen tümüyle reseptörlerde görüldüğü diğer duysal sistemlerin çoğunda görülen olaydan farklıdır.

TAT TERCİHİ VE DİYETİN DENETİMİ

Tat tercihinin en basit anlamı, bir hayvanın bazı tip besinleri diğerlerine yeğleyerek seçmesidir; hayvan, bu olayı, yiyeceği yemeğin tipini denetlemede otomatik olarak kullanır. Üstelik, hayvanın bu lezzet tercihi çoğu kez vücudunun belli özgül maddelere olan gereksinimine göre değişikliğe uğrar.

Aşağıda anlatılan deneyler hayvanların bu yeteneklerini vücutlarının gereksinimlerine göre nasıl kullandıklarını göstermektedir. Önce, böbreküstü bezleri çıkartılmış olan, *tuzdan-yoksun* hayvanlar otomatik olarak saf su yerine yüksek derişimde sodyum klorür içeren suyu içmeyi yeğlerler ve bu eylemleri çoğu kez vücudun gereksinimlerini karşılamaya yeterli olur ve hayvanın tuz azalması nedeniyle ölmesini önler. İkinci olarak, aşırı miktarda insülin enjeksiyonu yapılan bir hayvanda kan şekerinde düşme meydana gelir ve bu hayvan otomatik olarak birçok örnek arasından en tatlı olan besini seçer. Üçüncü olarak, kalsiyumu azalmış, paratiroidektomize hayvanlar otomatik olarak yüksek derişimde kalsiyum klorür içeren suyu içmeyi yeğlerler.

Aynı olay günlük yaşamda da gözlenir. Örneğin, çöllerde "yalanan tuzların" birçok hayvanı çok uzaklardan kendisine çektiği bilinmektedir. İnsanlar da, hoş olmayan duygusal his uyandıran herhangi bir besini reddederler. Bu, birçok durumda bedenlerimizi istenmeyen maddelerden korur.

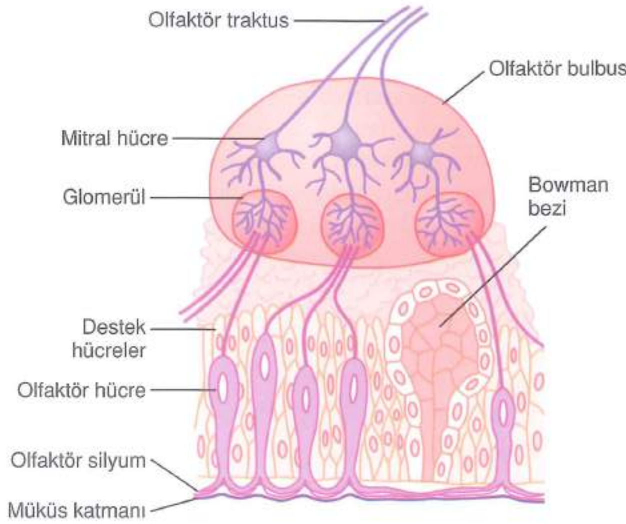
Reseptörler çoğu kez gereksinim duyulan besin maddesine duyarlıdır; ama tat tercihinin nedeni merkezi sinir sistemine yerleşik bazı mekanizmalardır; bizzat tat reseptörlerine bağlı bir mekanizma söz konusu değildir. Tat tercihinin temelde merkezi sinir sistemine ait bir olay olduğuna inanılmasının önemli bir nedeni, bir kişinin lezzet tercihinde lezzetli veya lezzetsiz tatlar hakkındaki daha önceye ait deneyimlerinin baskın rol oynamasıdır. Örneğin, bir kişi belli tipte bir besini aldıktan hemen sonra hastalanmışsa, bu kişide genellikle daha sonra o belli gıdaya karşı negatif bir tat tercihi veya *tattan kaçınma* gelişir; aynı etki alt sınıf hayvanlarda deneysel olarak gösterilebilmektedir.

KOKU DUYUSU

Koku, duyularımız arasında en az anlaşılmış olanıdır. Bu durum kısmen koku duyusunun öznel bir olay olması ve alt sınıf hayvanlarda kolaylıkla incelenememesidir. Durumu daha da karmaşık hale sokan bir diğer sorun, birçok alt sınıf hayvandaki koku duyusuna oranla insanda koku duyusunun pek az gelişmiş olmasıdır.

OLFAKTÖR ZAR

Histolojisi **Şekil 54-3**'de gösterilmiş olan olfaktör zar her burun deliğinin üst bölümünde yer alır. Medyalde olfaktör zar, superiyor septumun yüzeyi üzerinde aşağı doğru



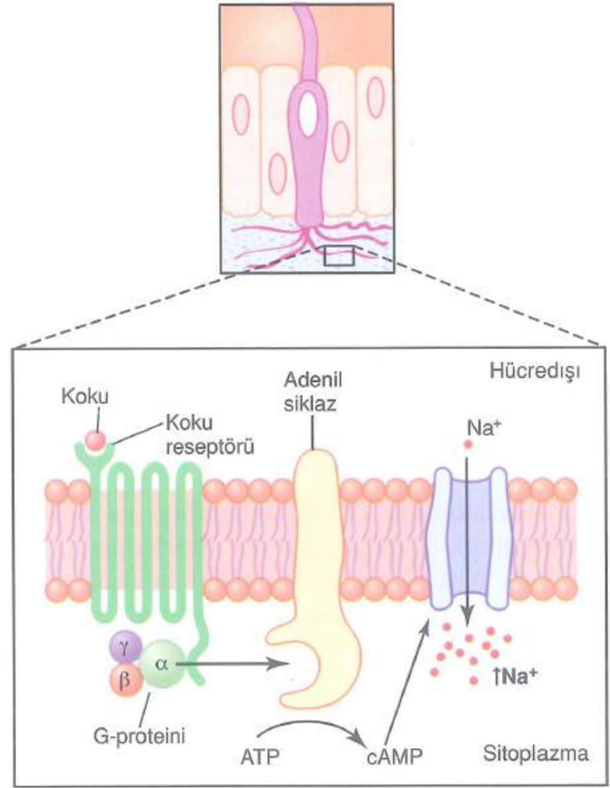
Şekil 54-3. Olfaktör zarın ve olfaktör bulbusun yapısı ve olfaktör yola olan bağlantılar.

kıvrılır; lateralde superiyor türbinat üzerine kıvrılır ve orta türbinatın üst yüzeyinin küçük bir bölümünün üzerini de kaplar. Her burun deliğinde, olfaktör zarın yüzey alanı yaklaşık 2,4 santimetre karedir.

Olfaktör Hücreler Koku Duyusunun Reseptör Hücreleridir. *Koku hücreleri* (bkz. **Şekil 54-3**), aslında merkezi sinir sisteminden köken almış bipolar sinir hücreleridir. **Şekil 54-3**'de gösterildiği gibi, koku epitelinde *destek hücreleri* arasında dağılmış bu hücrelerin sayıları yaklaşık 100 milyondur. Koku hücresinin mukozal ucu bir ayak oluşturur ve buradan çıkan çapları 0,3 mikrometre, boyları 200 mikrometreye kadar olan 4-25 *olfaktör tüy* (bunlara *olfaktör silyumlar* da denir) burun boşluğunun iç yüzünü kaplayan müküs içine uzanır. Dışarıya uzanan olfaktör silyumlar müküs içinde yoğun bir örtü yapar ve işte bu silyumlar havadaki kokulara yanıt verir ve daha sonra aşağıda anlatıldığı şekilde koku hücrelerini uyarır. Olfaktör zarı içinde koku hücreleri arasında çok sayıda küçük *Bowman bezleri* yerleşmiştir; bu bezler olfaktör zarın yüzeyine müküs salgılarlar.

KOKU HÜCRELERİNİN UYARILMASI

Koku Hücrelerinde Uyarılma Mekanizması. Her koku hücresinin koku veren kimyasal uyarana yanıt veren bölümü *olfaktör silyumlarıdır.* Koku maddesi olfaktör zarın yüzeyi ile temas ettiği zaman önce silyayı örten müküs içine difüzyona uğrar. Daha sonra her silyumun zarında bulunan *reseptör proteinlerine* bağlanır (**Şekil 54-4**). Her reseptör proteini aslında uzun bir molekül olup içe ve dışa katlanarak zarı yaklaşık yedi kez geçer. Koku maddesi reseptör proteininin dışarı katlanan kısmına bağlanır. Öte yandan katlanan bu proteinin içerdeki kısmı, kendisi de üç alt birimden oluşmuş bir *G-proteini* ile eşleşir. Reseptör proteini uyarıldığında



Şekil 54-4. Koku sinyal iletiminin özeti. Koku verici maddenin G proteinine eşlenik reseptöre bağlanması, adenozin trifosfatı (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) dönüştüren adenilat siklazın etkinleşmesine neden olur. cAMP hücreye sodyum girişini artıran ve hücreyi depolarize eden kapılı sodyum kanalını aktive eder. Bu durum, olfaktör nöronun uyarılmasını ve aksiyon potansiyelinin merkezi sinir sistemine iletilmesini sağlar.

G-proteinden bir *alfa* alt birimi koparak ayrılır ve reseptör hücre gövdesi yakınında silyer zarın iç yüzüne bağlanmış *adenil siklazı* etkinleştirir. Etkinleşen siklaz çok sayıda hücre içi *adenozin trifosfat* molekülünü *siklik adenozin monofosfat* (cAMP) haline çevirir. Son olarak bu cAMP, bir diğer zar proteini olan *kapılı bir sodyum iyon kanalını* etkinleştirir, bunun "kapısını" açar ve çok büyük sayıda sodyum iyonu zarı aşarak reseptör hücresinin sitoplazmasına akar. Bu sodyum iyonları, hücre zarı içindeki elektriksel potansiyeli artı yönde değiştirir; böylece koku nöronunu uyarır ve aksiyon potansiyellerini *olfaktör sinir* yoluyla merkezi sinir sistemine aktarır.

Olfaktör sinirlerin etkinleştirilmesinde kullanılan bu mekanizmanın önemi, uyarıcı etkiyi en güçsüz koku maddesi için bile büyük çapta artırmasıdır. Özetle, (1) reseptör proteininin koku maddesi tarafından etkinleştirilmesi G-protein kompleksini etkinleştirir, (2) bu hücre zarında yer alan çok sayıda adenil siklaz molekülünü etkinleştirir, (3) bu kat kat fazla sayıda cAMP molekülü oluşmasına neden olur ve (4) son olarak, cAMP yine çok daha fazla sayıda sodyum iyon kanalını açar. Dolayısıyla, özgül bir koku maddesinin en küçük konsantrasyonları bile, son derece büyük sayıda sodyum kanalını açacak bir zincir etkisi başlatır. Bu olay, koku maddesinin en küçük

miktarına bile koku nöronlarının gösterdiği olağanüstü duyarlılıktan sorumludur.

Koku hücrelerinin uyarılması için kullanılan temel kimyasal mekanizmaya ek olarak, birçok fizyolojik faktör uyarılmanın derecesini etkilemektedir. Öncelikle sadece burun deliklerine alınabilen uçucu maddeler koklanabilirler. İkinci olarak, uyarıcı maddenin suda en azından hafifçe çözünüyor olması zorunludur; bir madde ancak bu niteliği ile müküs katmanını aşıp koku silyumlarına ulaşabilir. Üçüncü olarak, maddenin en azından hafifçe yağda çözünür olması gerekir; bunun olası nedeni, silyumun lipit yapıtaşlarının lipit içinde çözünmeyen koku maddelerine karşı zayıf bir engel oluşturmasıdır.

Koku Hücrelerinde Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri. Uyarılmamış koku hücrelerinin mikroelektrotlarla ölçülen zar potansiyelleri ortalama olarak hücre içinde -55 milivolttur. Bu potansiyel düzeyinde, hücrelerin çoğu, her 20 saniyede bir taneden, saniyede 2-3 taneye kadar olacak şekilde değişen çok yavaş hızda sürekli aksiyon potansiyelleri üretir.

Koku maddelerinin çoğu koku hücre zarında *depolarizasyona* neden olur ve hücre içindeki -55 milivoltluk normal eksi potansiyeli -30 milivolt veya altına indirir -yani, voltajı artı yönde değiştirir. Bunun yanı sıra, aksiyon potansiyellerinin sayısı da saniyede 20-30'a yükselir, ince bir olfaktör sinir lifi için bu sayı çok yüksek bir hızdır.

Geniş bir aralık içinde, olfaktör sinir uyarılarının hızı yaklaşık olarak uyarı şiddetinin logaritması ile orantılı bir değişikliğe uğrar, bu da koku reseptörlerinin, diğer duysal reseptörlere benzer şekilde aynı iletilme ilkelerine uyduğunu gösterir.

Koku Duyularının Hızlı Adaptasyonu. Koku reseptörleri, uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde yaklaşık %50 oranında adaptasyon kazanırlar. Daha sonra adaptasyon çok az ve çok yavaştır. Yine de kendi deneyimlerimizden bildiğimiz gibi, koku duyusu, çok güçlü kokular bulunan bir atmosfere girildiğinde, ilk bir dakika içinde hemen tümüyle adaptasyon sağlamaktadır. Bu psikolojik adaptasyon, reseptörlerin yaptığı uyumdan kat kat fazla olduğundan, bu ek adaptasyonun büyük kısmının merkezi sinir sisteminde gerçekleştiği hemen hemen kesindir. Bu durum tat duyuları için de geçerli gibi gözükmektedir.

Adaptasyon için ileri sürülen nöron mekanizmalarından biri şudur: Büyük sayıda sentrifügal sinir lifi beynin koku bölgelerinden kalkıp koku yolu boyunca geriye doğru inmekte ve olfaktör bulbusta yer alan özgül inhibitör hücreler olan *granül hücreleri* üzerinde sonlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminin, bir koku uyarısının başlamasından sonra, olfaktör bulbus içinde koku sinyallerinin iletilmesini baskılamak üzere hızla bir geribildirim geliştirdiği ileri sürülmüştür.

Temel Koku Duyularının Araştırılması

Geçmiş yıllarda, fizyologların çoğu, görme ve tadın birkaç temel duyuya indirgenebilmesi gibi çok sayıda koku duyusunun da birkaç tane fakat birbirlerinden kesinlikle farklı temel duyuya ayrılabileceğini düşünmüştür. Yapılan psikolojik araştırmalara dayanarak, bu duyuları sınıflandırmak için yapılan bir girişim aşağıda sunulmaktadır:

1. Kafur
2. Misk
3. Çiçek
4. Nane
5. Eter
6. Keskin acı
7. Kokuşmuş

Bu listenin gerçek temel kokuları temsil etmediği kesindir. Yakın tarihlerde, reseptör proteinlerini kodlayan genler hakkında yapılmış özgül araştırmaları da kapsayan çok sayıda ipucu, en az 100 ana koku bulunduğunu düşündürmektedir. Bu durum, göz tarafından sadece üç temel rengin ve dil tarafından sadece dört veya beş temel tat duyusunun algılanması ile belirgin bir zıtlık gösterir. Bazı çalışmalar, koku reseptörlerinin 1000 kadar farklı tipinin olabileceğini göstermektedir. Koku için çok sayıda temel duyunun bulunduğu görüşünü destekleyen bir diğer kanıt, tek bir maddeye karşı koku körlüğü gösteren kişilerin saptanmış olmasıdır ve bu tür yalın *koku körlüğü* 50'den fazla birbirinden farklı madde için belirlenmiştir. Bu maddelerin her birine karşı görülen koku körlüğünün, o madde için koku hücrelerinde uygun reseptör proteininin eksikliğini gösterdiği sanılmaktadır.

Kokunun Duygusal Doğası. Koku, tat duyusundan bile daha fazla *hoşa gitme* veya *hoşa gitmeme* gibi duygusal niteliğe sahiptir. Bu nedenle, besin seçiminde, koku olasılıkla tat duyusundan çok daha fazla önem taşımaktadır. Gerçekten de, daha önce hoşlanmadığı bir yiyecek yemiş bir kişi, aynı gıdayla ikinci kez karşılaştığında, bunun kokusunu almakla midesinin bulandığını ifade eder. Bunun aksine, doğru nitelikte seçilmiş bir parfüm, insan duygularının güçlü bir uyaranı olabilir. Ek olarak, bazı alt sınıf hayvanlarda, kokular cinsel yönelimin ana uyarıcısıdır.

Koku Eşiği. Kokunun başlıca niteliklerinden bir tanesi, havada çok küçük nicelikte bulunan uyarıcı bir ajanın bir koku duygusu uyandırabilmesidir. Örneğin, bir mililitre havada 1 gramın sadece 25 trilyonda biri düzeyinde bulunan *metilmerkaptan* adlı maddenin varlığı, koku yolu ile anlaşılabilir. Bu son derece küçük eşik nedeni ile, bu madde taşıyıcı borulardan çok küçük düzeyde bir gaz kaçağının bile gaz kokusuyla fark edilebilmesi için doğal gaza eklenmektedir.

Koku Şiddetlerinin Derecelendirilmesi. Maddelerin koku duyusu uyandıran eşik konsantrasyonlarının son derece düşük olmasına karşın, birçok (eğer hepsi değilse) koku maddesi, eşiğin sadece 10-50 katı daha yüksek

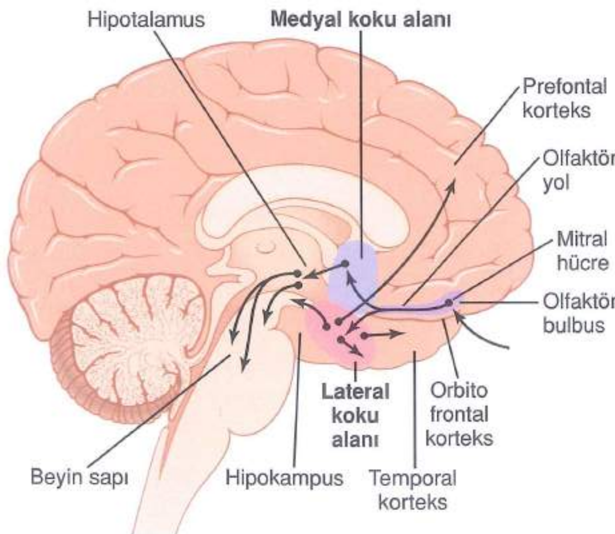
derişimde bulunduğunda, kokunun en yüksek şiddette algılanmasını sağlar. Bu durum, yoğunluk ayrımının çok ince biçimde yapılabildiği vücuttaki diğer duysal sistemlerin çoğu ile zıtlık göstermektedir. Örneğin gözde 500.000'de 1, kulakta 1 trilyonda l'lik fark ayırt edilebilmektedir. Bu farklılık, koku duyusunun kokunun nicel saptanmasından çok, aslında kokunun varlığı veya yokluğu ile ilgileniyor olması ile açıklanabilir.

KOKU SİNYALLERİNİN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE AKTARILMASI

Beynin koku bölümleri ilkel hayvanlarda gelişmiş olan ilk beyin yapıları arasında yer alır ve beynin geri kalan kısmının büyük bölümü koku ile ilgili bu başlangıç bölümünün çevresinde gelişmiştir. Gerçekten de, başlangıçta koku almaya hizmet veren beynin bu bölümü daha sonra evrim sonucu duygular ve insan davranışının diğer yönlerini denetleyen bazal beyin yapılarına dönüşmüştür; bu sistem *limbik sistem* adını alır ve Bölüm 59'da ele alınmıştır.

Koku Sinyallerinin Olfaktör Bulbusa Aktarılması. **Şekil 54-5**'de *olfaktör bulbus* gösterilmiştir. Bulbustan geriye doğru yönelen koku siniri liflerine *l.kafa siniri* veya *koku yolu* adı verilir. Öte yandan, aslında hem bu yol hem de bulbus beyin dokusunun beyin tabanından ileri doğru gelişmesinden ibarettir; bunun ucunda yer alan soğanımsı genişleme olan *olfaktör bulbus*, beyin boşluğunu burun boşluğunun tavanından ayıran *kribriform kemiğin* hemen üzerine yerleşmiştir. Kribriform kemik üzerinde çok sayıda küçük delikler bulunur; burun boşluğundaki olfaktör zardan kalkıp yukarıya doğru yönelen aynı sayıda küçük sinirler bu deliklerden geçip kafatası boşluğundaki olfaktör bulbusa girerler. **Şekil 54-3**'de olfaktör zardaki *koku hücreleri* ile olfaktör bulbus arasındaki sıkı ilişki gösterilmiş olup, koku hücrelerinden çıkan kısa aksonlar olfaktör bulbus içinde, *glomerüller* adı verilen çok sayıda globüler yapıda sonlanır. Her bulbusta, bu glomerüllerden binlerce bulunur; bunların her biri koku hücrelerinden gelen yaklaşık 25.000 aksonun sonlanma noktasıdır. Her glomerülde, 25 kadar iri *mitral hücre* ile 60 kadar *tüy demeti hücresinin* dendritleri de sonlanır; bu hücrelerin gövdeleri olfaktör bulbus içinde glomerüllerin üstünde yer almaktadır. Bu dendritler, koku hücre nöronları ile bağlantı kurmakta ve mitral ve tüy demeti hücreleri aksonlarını olfaktör yolu içinden geçirerek olfaktör sinyallerini merkezi sinir sisteminin daha üst düzeylerine aktarmaktadır.

Yapılan bazı araştırmalar, farklı glomerüllerin farklı kokulara yanıt verdiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, merkezi sinir sistemine iletilen farklı koku işaretlerinin çözümlenmesi için özgül glomerüllerin gerçek anahtar rolü yüklenmesi olasıdır.



Şekil 54-5. Olfaktör sistemin nöral bağlantıları.

Merkezi Sinir Sistemine Giden İlkel ve Yeni Koku Yolları

Koku yolu beyine mezensefalon ve serebrum arasındaki ön kavşaktan girer; yol burada **Şekil 54-5**'de gösterildiği gibi iki yola ayrılır; bunlardan bir tanesi medyal olarak beyin sapının *medyal koku alanına*, diğeri lateral olarak *lateral koku alanına* gider. Medyal koku alanı ilkel koku sistemini temsil ederken, lateral koku alanı (1) daha az eski koku sistemine ve (2) yeni bir sisteme girdi sağlar.

İlkel Koku Sistemi—Medyal Koku Alanı. Medyal koku alanı hipotalamusun hemen önünde beynin ortabazal bölümlerine yerleşmiş bir grup çekirdekten oluşmaktadır. Buradaki en belirgin yapılar, hipotalamusu ve beynin limbik sisteminin diğer ilkel bölümlerini besleyen orta hat çekirdekleri olan, *septal çekirdeklerdir.* Bu alan, temel davranışla en çok ilişkili olan beyin alanıdır (Bölüm 59'da tanımlanmıştır).

Deney hayvanlarında beynin her iki tarafındaki lateral koku alanlarının çıkartılması ve sadece medyal sistemin yerinde bırakılması ile ne olduğu incelenerek, medyal koku alanının önemi en iyi şekilde anlaşılabilir. Bu alanların çıkartılması, yiyeceğin kokusu veya kokuya eşlik eden ilkel duygusal dürtülerin neden olduğu dudakları yalamak, tükürük salgılanması ve diğer beslenme yanıtları gibi kokuya verilen daha ilkel yanıtları nadiren etkiler. Bunun aksine, lateral alanların çıkartılması çok daha karmaşık olfaktör koşullu refleksleri ortadan kaldırmaktadır.

Eski Koku Sistemi—Lateral Koku Alanı. Lateral koku alanı temel olarak *prepiriform ve piriform korteks ile amigdaloid çekirdeklerin* kortikal bölümünden meydana gelmiştir. Bu alanlardan kalkan sinyal yolları, özellikle bireyin daha önceki deneyimlerine dayanarak bazı

besinleri sevmeyi veya kaçınmayı öğrenmesinde en büyük önemi taşıyan yapılar olan hipokampus gibi daha az ilkel bölümleri başta olmak üzere, limbik sistemin hemen tüm bölümlerine gider. Örneğin, bu lateral koku alanı ve bunun limbik davranış sistemi ile olan çok sayıda bağlantısının, bir kişinin daha önce bulantı ve kusmaya neden olmuş gıdalara karşı mutlak bir kaçınma geliştirmesine neden olduğuna inanılmaktadır.

Lateral koku alanının önemli bir niteliği, bu alandan çıkan çok sayıda sinyal yolunun *temporal lobun anteromedyal bölümünde* yer alan ve *paleokorteks* adı verilen *serebral korteksin daha eski bir bölümünü* de doğrudan besliyor olmasıdır. Bu bölge, duysal sinyallerin önce talamusa uğramaksızın doğrudan kortekse ulaştığı, tüm serebral korteksteki tek alandır.

Yeni Yol. Dorsomedyal talamik çekirdeğe ve sonra orbitofrontal korteksin lateroposteriyor çeyreğine geçerek, talamusu boylu boyunca aşan yeni bir koku yolu bulunmuştur. Maymunlarda yapılan deneyler esas alındığında, bu yeni sistem olasılıkla kokunun bilinçli analizine yardım etmektedir.

Özet. Sonuç olarak, sanki, *ilkel* koku sistemi temel koku reflekslerine hizmet etmekte, *eski sistem* gıda alımı ile zehirli ve sağlıksız gıdalardan kaçınmanın otomatik fakat kısmen öğrenilebilen denetimini sağlamakta, *yeni* sistem ise diğer kortikal duyu sistemlerinin çoğuna benzemektedir ve kokunun bilinçli algılanması ve analizi için kullanılmaktadır.

Olfaktör Bulbusta Etkinliğin Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Sentrifügal Denetimi. Beynin koku bölümlerinden kaynaklanan sinir liflerinin birçoğu beyinden başlayarak olfaktör yol içinde olfaktör bulbusa doğru dışarı yönde gider (yani, beyinden perifere "sentrifügal" olarak). Bu lifler olfaktör bulbustaki mitral ve tüy demeti hücreleri arasına yerleşmiş büyük sayıdaki küçük granül hücreleri üzerinde sonlanır. *Granül hücreleri* mitral ve tüy demeti hücrelerine inhibitör sinyaller gönderir. İşte bu inhibitör geribildirimin, kişinin bir kokuyu diğerinden ayırmak için sahip olduğu özgül yeteneği keskinleştirmekte kullanılabileceğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

Auffarth B: Understanding smell—the olfactory stimulus problem. Neurosci Biobehav Rev 37:1667, 2013.

Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory. Nat Rev Neurosci 5:209, 2004.

Carleton A, Accolla R, Simon SA: Coding in the mammalian gustatory system. Trends Neurosci 33:326, 2010.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS: The receptors and cells for mammalian taste. Nature 444:288, 2006.

Dotson CD, Geraedts MC, Munger SD: Peptide regulators of peripheral taste function. Semin Cell Dev Biol 24:232, 2013.

Giessel AJ, Datta SR: Olfactory maps, circuits and computations. Curr Opin Neurobiol 24:120, 2014.

Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A: Purinergic signaling in special senses. Trends Neurosci 32:128, 2009.

Keller A, Vosshall LB: Better smelling through genetics: mammalian odor perception. Curr Opin Neurobiol 18:364, 2008.

Liman ER, Zhang YV, Montell C: Peripheral coding of taste. Neuron 81:984, 2014.

Lodovichi C, Belluscio L: Odorant receptors in the formation of the olfactory bulb circuitry. Physiology (Bethesda) 27:200, 2012.

Mandairon N, Linster C: Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. J Neurophysiol 101:2204, 2009.

Matsumoto I, Ohmoto M, Abe K: Functional diversification of taste cells in vertebrates. Semin Cell Dev Biol 24:210, 2013.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. Physiol Rev 86:409, 2006.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M: The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. Nat Rev Genet 9:951, 2008.

Roper SD: Taste buds as peripheral chemosensory processors. Semin Cell Dev Biol 24:71, 2013.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. Sci Am 284:32, 2001.

Tizzano M, Finger TE: Chemosensors in the nose: guardians of the airways. Physiology (Bethesda) 28:51, 2013.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ: Common sense about taste: from mammals to insects. Cell 16;139:234, 2009.

XI

ÜNİTE

Sinir Sistemi: C. Motor ve Bütünleştirici Nörofizyoloji



BÖLÜM 55

Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri

Duysal bilgi, sinir sisteminin tüm seviyelerinde bütünleştirilmekte ve omurilikte nispeten basit kas refleksleriyle başlayan, beyin sapında daha karmaşık cevaplara erişen ve nihayet beyinde kontrol edilebilir en karmaşık kas becerilerine dönüşen uygun motor yanıtlara neden olmaktadır.

Bu bölümde, kas işlevlerinin omurilik tarafından kontrolünü tartışacağız. Omuriliğin özel nöron devreleri olmaksızın, beyindeki en kompleks motor kontrol sistemleri bile herhangi bir amaca yönelik kas hareketini başlatamaz. Örneğin, beynin herhangi bir yerinde, yürümek için gerekli olan bacağın öne ve arkaya özel hareketlerini doğuracak nöronal devre yoktur. Oysa bu hareketlerin devreleri omuriliktedir ve beyin yürüme sürecini başlatmak üzere omuriliğe sadece *emir* sinyallerini gönderir.

Bu arada beynin rolünü de küçümsemeyelim. Örneğin beyin, gerektiğinde dönme hareketlerini sağlama, hızlanma süresince vücudu öne eğme, ihtiyaç olduğunda hareketleri yürüme durumundan sıçramaya dönüştürme, dengeyi sürekli izleme ve koruma sürecinde rol alan ardışık omurilik aktivitelerini kontrol etmek için emirler verir. Bunların hepsi beyinde üretilen "analitik" ve "emir" sinyalleri sayesinde yapılır. Fakat bu, omuriliğin bizzat emirlere hedef olan çok sayıda nöronal devresini de gerektirir. Bu devreler, küçük bir kısmı hariç tüm kasların doğrudan kontrolünü sağlar.

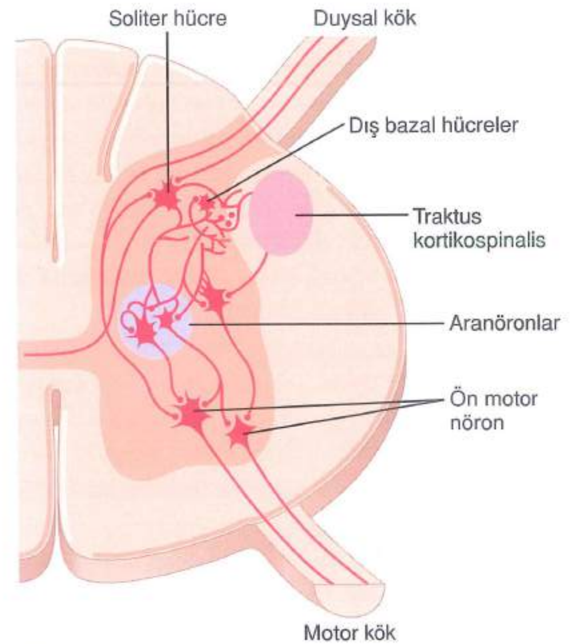
MOTOR İŞLEVLER İÇİN OMURİLİĞİN ORGANİZASYONU

Omuriliğin gri maddesi omurilik refleksleri için bütünleştirme alanıdır. **Şekil 55-1**, tek bir omurilik segmentindeki gri maddenin tipik organizasyonunu göstermektedir. Duysal sinyaller omuriliğe neredeyse tamamen *posteriyor* veya *dorsal kökler* olarak da bilinen duysal köklerle girer. Omuriliğe girdikten sonra, her duysal sinyal iki ayrı yönde yol alır: Duysal sinirin bir dalı omuriliğin gri maddesine girer-girmez hemen sonlanır ve yerel bölgesel omurilik reflekslerini ve diğer yerel etkileri meydana getirir. Diğer bir dalı, sinyalleri daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi omuriliğin daha yüksek düzeyleri, beyin sapı ve hatta serebral korteks gibi sinir sisteminin daha yüksek seviyelerine gönderir.

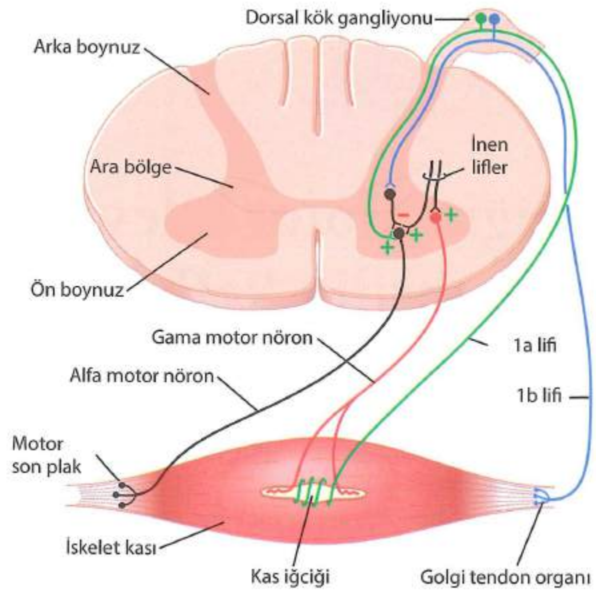
Omuriliğin her segmenti (her bir spinal sinir seviyesi), gri madde içerisinde bulunan birkaç milyon nörona sahiptir. Bölüm 48 ve 49'da tartışılan duysal ileti nöronları dışındaki diğer nöronlar iki tiptir: (1) *ön motor nöronlar* ve (2) *aranöronlar*.

Ön Motor Nöronlar. Omurilik gri maddesi ön boynuzunun her bir segmentinde binlerce nöron yer almaktadır. Öteki nöronların çoğundan yüzde 50 ile yüzde 100 oranında daha büyük olan bu nöronlar *ön motor nöronlar* olarak adlandırılır (**Şekil 55-2**). Bu nöronlardan başlayan sinir lifleri ön köklerle omurilikten ayrılarak doğrudan iskelet kas liflerini inerve eder. Bu nöronlar *alfa motor nöronlar* ve *gama motor nöronlar* olmak üzere iki tiptir.

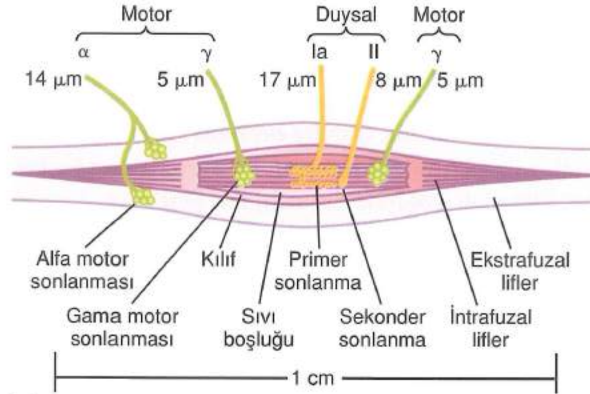
Alfa Motor Nöronlar. Alfa motor nöronlardan, çapları ortalama 14 mikrometre olan kalın tip A alfa (Aα) motor



Şekil 55-1. Periferik duysal lifler ve kortikospinal liflerin omuriliğin aranöron ve ön motor nöronlarıyla bağlantıları.



Şekil 55-2. Periferik duysal lifler ve iskelet kaslarını inerve eden ön motor nöronlar.



Şekil 55-3. Kas iğciğinin büyük ekstrafüzal iskelet kas lifleriyle ilişkisi gösterilmektedir. Kas iğciğinin hem motor hem de duysal inervasyonuna dikkat ediniz.

sinir lifleri çıkmaktadır. Bu lifler kasa girdikten sonra birçok kez dallanır ve büyük iskelet kas liflerini inerve eder. Tek bir alfa sinir lifinin uyarılması ile üç gibi az sayıda liften yüzlerce life kadar değişen sayılarda iskelet kas lifleri uyarılmaktadır ki, hepsi birden topluca *motor ünite* olarak adlandırılır. Sinir impulslarının iskelet kaslarına iletilmesi ve bunların kasın motor ünitelerini uyarması Bölüm 6 ve 7'de tartışılmıştır.

Gama Motor Nöronlar. Omuriliğin ön boynuzlarında, iskelet kas liflerinin kasılmasını sağlayan alfa motor nöronlarla birlikte, onların yarısı kadar bir sayıda ve daha küçük yapıda *gama motor nöronlar* bulunmaktadır. **Şekil 55-2** ve **55-3**'de görüldüğü gibi, bu gama motor nöronlar impulsları ortalama 5 mikrometre çapında olan daha küçük tipteki A gama (Aγ) motor sinir lifleri yoluyla *intrafuzal lifler* olarak adlandırılan küçük ve özel iskelet kas liflerine iletirler. İntrafuzal lifler, bu bölümün sonunda tartışılacak olan ve temel kas "tonusunun" kontrolüne yardımcı olan *kas iğciklerinin* orta bölümünü oluşturmaktadırlar.

Aranöronlar. Aranöronlar arka boynuzlar, ön boynuzlar ve **Şekil 55-1**'de görüldüğü gibi, bu ikisinin arasındaki alanlar dahil olmak üzere omurilik gri maddesinin bütün alanlarında bulunmaktadır. Bu hücreler ön motor nöronların yaklaşık 30 katı kadar bir sayıdadırlar. Küçük olan ve çok kolay uyarılabilen bu hücreler, sıklıkla kendiliğinden aktif duruma geçerler ve saniyede 1500 gibi bir hızla deşarj yapabilirler. Birbirleriyle pek çok bağlantıları vardır ve ayrıca **Şekil 55-1**'de gösterildiği gibi çoğu doğrudan ön motor nöronlarla sinaps yaparlar. Aranöronlar ve ön motor nöronlar arasındaki ara bağlantılar, bu bölümün sonunda ele alınacak olan omuriliğin bütünleştirici işlevlerinin çoğundan sorumludur.

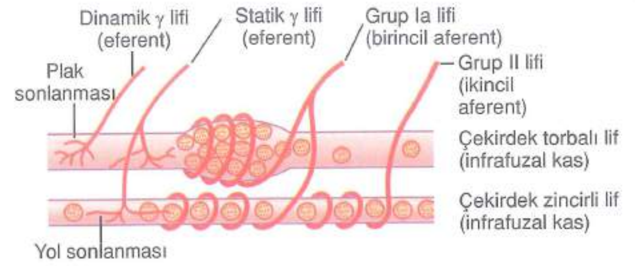
Aslında *diverjan, konverjan ve tekrarlayan-deşarj* ve diğer tip devreler de dahil, Bölüm 47'de tanımlanan nöronal devrelerin tüm farklı tipleri omurilik aranöron hücre havuzunda bulunmaktadır. Bu bölümde, omurilikçe özel refleks etkinliklerinin gerçekleştirilmesinde bu farklı devrelerin birçok uygulamasını göreceğiz.

Spinal sinirlerden gelen duysal sinyallerin ya da beyinden gelen sinyallerin ancak çok azı doğrudan ön motor nöronlarda sonlanır. Neredeyse bu sinyallerin tamamı önce aranöronlara taşınarak uygun şekilde işlem görür. Böylece, **Şekil 55-1**'de gösterildiği gibi, beyinden kaynaklanan kortikospinal yol neredeyse tamamen spinal aranöronlar üzerinde sonlanır. Ancak, bu yoldaki sinyaller, aranöron havuzunda öteki spinal yollardan ya da spinal sinirlerden gelen sinyallerle entegre edildikten sonra, nihayet kas fonksiyonunun kontrolü için ön motor nöronlarda sonlanır.

Renshaw Hücreleri Çevredeki Motor Nöronlara İnhibitör Sinyaller Taşır. Omuriliğin yine ön boynuzunda bulunan ve motor nöronlarla yakın ilişkide olan, çok sayıda küçük aranöron *Renshaw hücreleri* olarak adlandırılmaktadır. Ön motor nöron aksonu, nöronun gövdesinden ayrıldıktan neredeyse hemen sonra, aksondan ayrılan kollateral dallar komşu Renshaw hücrelerine uzanır. Renshaw hücreleri *inhibitör hücrelerdir* ve çevredeki motor nöronlara inhibitör impulslar gönderirler. Böylece, her motor nöronun uyarılması, *lateral inhibisyon* olarak adlandırılan bir etki ile komşu motor nöronları inhibe etme eğilimi gösterir. Bu etki şu temel nedenden dolayı önemlidir: Motor sistem, duysal sistemin kullandığı ilkeye uygun olarak, sinyallerini odaklaştırmak ya da keskinleştirmek için bu lateral inhibisyonu kullanmaktadır. Yani sinyallerin lateral olarak yayılma eğilimi önlenerek, ana sinyal iletisinin azalmadan yerine ulaşması sağlanmaktadır.

Bir Omurilik Düzeyinden Diğer Düzeylere Multisegmenter Bağlantılar—Propriyospinal Lifler. Omurilikte yukarı çıkan ve aşağı inen bütün liflerin yarıdan fazlası

propriyospinal liflerdir. Bu lifler omuriliğin bir segmentinden diğerine giderler. Ayrıca, duysal lifler arka köklerden omuriliğe girdiklerinde çatallanırlar ve omuriliğin yukarı ve aşağısına giden dallara ayrılırlar. Bu dallardan bazıları sinyalleri her iki yönde sadece bir ya da iki segmente iletirken, ötekileri birçok segmente taşır. Omuriliğin bu çıkan ve inen propriyospinal lifleri bu bölümde daha sonra anlatılacak olan multisegmenter refleks yollarını yapar. Ön ve arka ekstremitelerin eşzamanlı hareketlerini düzenleyen refleksler de bunlara dahildir.



Şekil 55-4. Çekirdek torbalı ve zincir çekirdekli kas iğciği liflerinin üzerindeki sinirsel bağlantıların detayları. *(Stein RB'den değiştirilerek: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54: 225, 1974.)*

KAS DUYSAL RESEPTÖRLERİ—KAS İĞCİKLERİ VE GOLGİ TENDON ORGANLARI—VE KAS KONTROLÜNDEKİ ROLLERİ

Kas işlevinin uygun şekilde kontrolü, sadece omuriliğin ön motor nöronlarıyla kasın uyarılmasını gerektirmekle kalmaz, aynı zamanda her bir kasın her andaki işlevsel durumunu sürekli olarak omuriliğe bildiren duysal geribildirim bilgilerini de gerektirir. Yani, kasın boyu ne kadardır, o andaki gerim derecesi nedir ve boyu ya da gerimi hangi hızda değişmektedir? Bu bilgiyi sağlamak için, kaslar ve kasların tendonları oldukça bol bulunan iki özel tip duysal reseptörle donatılmıştır: (1) *Kas iğcikleri* (bkz. **Şekil 55-2**), bunlar kasın orta bölümleri boyunca yer alır ve sinir sistemine kasın boyu veya boyundaki değişim hızıyla ilgili bilgileri gönderir ve (2) *Golgi tendon organları* (bkz. **Şekil 55-2** ve **55-8**), kasın tendonunda yer alırlar ve tendonun gerimi veya gerimin değişme hızı ile ilgili bilgileri iletirler.

Bu iki reseptörden gelen sinyaller, neredeyse tümüyle kasın kendi kendisini kontrol etmesine hizmet eder. Bu reseptörler neredeyse tamamen bilinçaltı düzeyde çalışır. Buna rağmen, çok miktardaki bilgiyi yalnız omuriliğe değil aynı zamanda serebelluma ve hatta serebral kortekse göndererek, sinir sisteminin bütün bu bölümlerinin kas kasılmasının kontrolü işlevlerine yardımcı olurlar.

KAS İĞCİKLERİNİN RESEPTÖR İŞLEVİ

Kas İğciğinin Yapısı ve Motor İnervasyonu. Kas iğciklerinin organizasyonu **Şekil 55-3**'de gösterilmektedir. Her iğcik, 3-10 milimetre uzunluğundadır. Her iğcik, uçlarında sivrileşen ve etrafındaki büyük *ekstrafuzal* iskelet kas liflerinin glikokaliksine tutunan 3-12 kadar çok küçük *intrafuzal kas lifinden* meydana gelmektedir.

Her intrafuzal lif, çok küçük bir iskelet kas lifidir. Bununla birlikte bu liflerin her birinin orta bölümünde, -yani iki uç arasındaki orta bölgede- aktin ve miyozin filamentleri yoktur veya çok azdır. Bu nedenle, uçlar kasıldığı zaman bu merkezi bölge kasılmaz. Bunun yerine burası daha sonra açıklayacağımız gibi, bir duysal reseptör olarak görev yapar. İğciğin kasılan uç kısımları, daha önce tanımlandığı gibi omuriliğin ön boynuzundaki küçük tip A gama motor nöronlardan kaynaklanan *küçük gama motor sinir lifleriyle* uyarılır. Bu gama motor sinir liflerine aynı zamanda, ekstrafuzal iskelet kaslarını inerve eden büyük *alfa eferent liflerin* (tip A alfa sinir lifleri) aksine, *gama eferent lifler* de denir.

Kas İğciklerinin Duysal İnervasyonu. Kas iğciğinin reseptör bölümü onun merkezi kısmıdır. İntrafuzal kas lifleri bu alanda aktin ve miyozin kasılabilir elemanlarına sahip değildir. **Şekil 55-3**'de ve daha ayrıntılı olarak **Şekil 55-4**'de gösterildiği gibi, duysal lifler bu bölgeden başlar ve iğciğin orta bölgesinin gerilmesiyle uyarılır. Kolayca anlaşıldığı gibi, kas iğciği reseptörü iki yoldan uyarılabilir:

1. Kasın tümüyle uzaması, iğciğin orta bölümünü gererek reseptörü uyarır.
2. Kasın boyu tümüyle değişmese bile iğcikteki intrafuzal liflerin uç bölümlerinin kasılması da liflerin orta kısmını gerer ve sonuçta reseptörü uyarır.

Kas iğciğinin merkezi reseptör alanında *birincil* ve *ikincil aferent sonlanma* şeklinde iki tip duysal sonlanma bulunmaktadır.

Primer Sonlanma. Reseptörün ortasında büyük bir duysal lif her intrafuzal lifin merkezi bölgesinin etrafını spiral şeklinde sararak, *primer sonlanma* veya *anülospiral sonlanma* denen yapıyı oluşturur. Bu sinir lifi ortalama çapı 17 mikrometre kadar olan Ia lifi tipindedir ve duysal sinyalleri omuriliğe iletme hızı tüm vücuttaki herhangi bir duysal sinirinki kadar hızlı olup, 70-120 m/sn kadardır.

Sekonder Sonlanma. Tip II lifleri **Şekil 55-3** ve **55-4**'de gösterildiği gibi, ortalama çapları 8 mikrometre ve genelde bir, bazen de iki daha küçük duyu lifleri olup primer sonlanmanın bir tarafından veya her iki tarafından reseptör bölgesini inerve eder. Bu duysal

sonlanmaya *sekonder sonlanma* adı verilir; genelde *sekonder sonlanma*, Ia liflerinin intrafuzal lifleri sardığı şekilde sarar, fakat sıklıkla bir çalının dalları gibi yayılır.

İntrafuzal Liflerin Çekirdek Torbalı ve Zincir Çekirdekli Liflere Ayrılması—Kas İğciklerinin Dinamik ve Statik Yanıtları. Kas iğciğindeki intrafuzal liflerin de iki tipi vardır: (1) *çekirdek torbalı kas lifleri* (her bir iğcikte bir ile üç kadar). **Şekil 55-4**'te üstteki lifte görüldüğü gibi, birkaç tane kas lifi çekirdeği reseptör alanının orta kısmında genişlemiş bir "kese" içinde toplanmıştır ve (2) *zincir çekirdekli lifler* (üç ile dokuz kadar): çekirdek torbalı liflerin yarısı kalınlığında ve uzunluğundadır. Şeklin alt kısmındaki lifte görüldüğü gibi reseptör alanı boyunca bir zincir gibi sıralanmış çekirdekler bulunmaktadır. Primer duysal sinir sonlanması (17 mikrometrelik duysal lif), hem çekirdek torbalı intrafuzal lifler hem de zincir çekirdekli lifler tarafından uyarılır. Öte yandan, sekonder sonlanma (8 mikrometrelik duysal lif), ise genelde yalnız çekirdek zincirli lifler tarafından uyarılır. Bu ilişkiler **Şekil 55-4**'de gösterilmiştir.

Primer ve Sekonder Sonlanmaların Her İkisinin Reseptör Uzunluğuna Yanıtı - "Statik" Yanıt. Kas iğciğinin reseptör bölümü *yavaşça* gerildiği zaman, primer ve sekonder sonlanmaların her ikisinden iletilen impulsların sayısı, hemen hemen gerilme derecesiyle doğru orantılı olarak artar ve sinir sonlanmaları bu impulsları birkaç dakika iletmeye devam ederler. Bu etki, iğcik reseptörünün *statik yanıtı* olarak adlandırılır. Bunun anlamı, primer ve sekonder sonlanmaların her ikisinin de kas iğciği gerilmiş durumda kaldığı sürece sinyalleri en azından birkaç dakika için sürekli olarak iletmeleridir.

Primer Sonlanmanın (Sekonder Sonlanma Değil) Reseptör Boyunun Değişme Hızına Yanıtı- "Dinamik" Yanıt. İğcik reseptörünün boyu ani olarak arttığında, özellikle primer sonlanma (sekonder sonlanma değil) kuvvetli bir şekilde uyarılır. Primer sonlanmanın bu uyarımına *dinamik yanıt* adı verilir. Yani primer sonlanma iğcik boyundaki hızlı bir *değişim oranına* son derece aktif yanıt verir. Hatta bir iğcik reseptörünün boyu, saniyenin kesri içinde sadece mikrometrenin bir bölümü kadar artarsa, primer reseptörlerden daha büyük 17-mikrometrelik duysal sinir lifine, *sadece boy gerçekten artarken* çok büyük sayıda fazladan impuls iletilir. Boydaki artma durduğu anda bu fazladan impuls deşarj oranı sinyalin halen var olduğu çok daha küçük statik yanıt düzeyine geri döner.

Tersine, iğcik reseptörü kısaldığı zaman, aksi yönde duysal sinyaller oluşur. Böylece, primer sonlanmalar, iğcik reseptörünün boyundaki herhangi bir değişmeyi bildirmek için omuriliğe her birisi negatif veya pozitif son derece güçlü sinyaller gönderir.

Statik ve Dinamik Yanıt Şiddetinin Gama Motor Sinirlerle Kontrolü. Kas iğciklerine giden gama motor sinirler iki tipe ayrılır: *Gama-dinamik (gama-d)* ve *gama statik (gama-s)*. Bu gama motor sinirlerden ilki, esas olarak çekirdek torbalı intrafuzal lifleri ve ikincisi de başlıca zincir çekirdekli intrafuzal lifleri uyarır. Gama-d lifleri çekirdek torbalı lifleri uyardığı zaman, kas iğciğinin dinamik cevabı aşırı derecede artar, oysa statik cevap pek az etkilenir. Diğer taraftan, zincir çekirdekli lifleri uyaran gama-s liflerinin uyarılması statik cevabı artırırken dinamik cevap üzerinde daha az etkiye neden olur. İlerideki paragraflarda kas iğciğinin bu iki tip cevabının kas kontrolünün farklı tiplerinde önemli olduğu anlatılmaktadır.

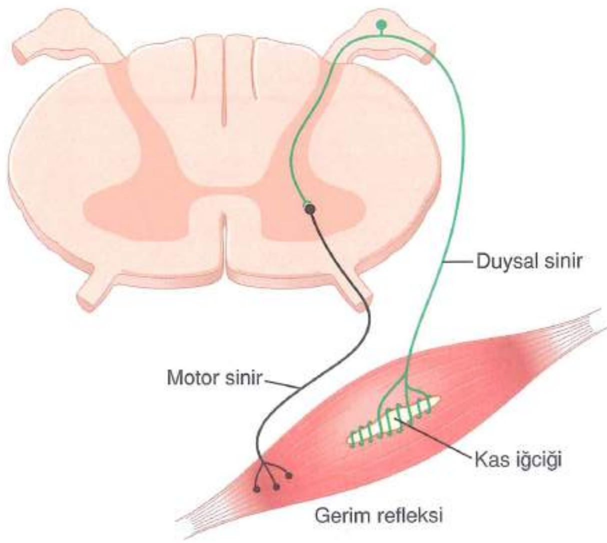
Normal Koşullarda Kas İğciklerinin Sürekli Deşarjı. Normalde, özellikle gama lifi bir miktar uyarıldığında, kas iğcikleri sürekli olarak duysal sinir impulsları oluştururlar. Kas iğciklerinin gerilmesi deşarj oranını artırırken, iğciğin kısalması deşarj hızını azaltır. Böylece iğcikler omuriliğe ya *pozitif sinyaller* gönderir (impuls sayısının artması bir kasın gerildiğini bildirir) ya da kasın gerilmediğini göstermek için *negatif sinyaller* (impuls sayısının azalması) gönderir.

KAS GERİM REFLEKSİ

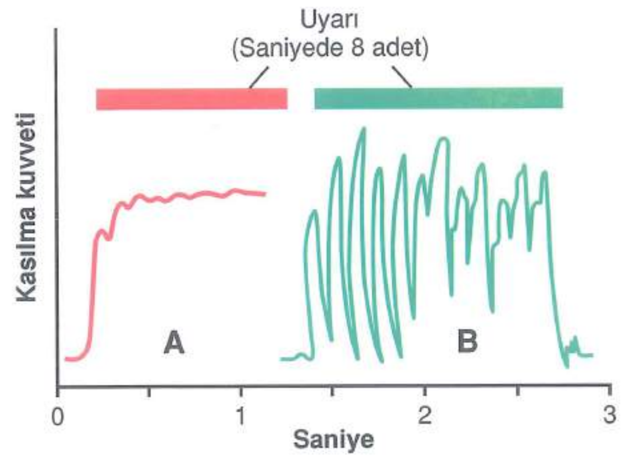
Kas iğciği işlevinin en basit göstergesi *kas gerim refleksidir*. Bir kas ne zaman hızlıca gerilirse, iğciklerin uyarılması aynı kas ve ayrıca yakın işbirliği yapan sinerjistik kaslardaki büyük iskelet kas liflerinin refleks kasılmalarına neden olur.

Gerim Refleksinin Nöron Devresi. **Şekil 55-5**, kas iğciği gerim refleksinin temel devresini göstermektedir. Görüldüğü gibi Ia tipi bir propriyoseptör sinir lifi, bir kas iğciğinden kaynaklanmakta ve omuriliğin bir dorsal köküne girmektedir. Bu liflerin bir dalı doğrudan omuriliğin gri maddesinin ön boynuzuna giderek ön motor nöronlarla sinaps yaptıktan sonra motor sinir lifleri geriye, kas iğciği liflerinin başladığı aynı kasa geri dönerler. Bu yol, iğciğin uyarılmasından sonra refleks sinyalinin mümkün olan en kısa gecikme ile geriye yani kasa dönmesini sağlayan *monosinaptik yoldur*. Kas iğciğinden kaynaklanan tip II liflerinin çoğu omurilik gri maddesindeki çok sayıda aranöron üzerinde sonlanır, sonra bunlar ön motor nöronlara daha gecikmeli sinyalleri iletir veya diğer görevleri yaparlar.

Dinamik Gerim Refleksi ve Statik Gerim Refleksleri. Gerim refleksi, dinamik gerim refleksi ve statik gerim refleksi olmak üzere iki bileşene ayrılabilir. *Dinamik gerim refleksi*, hızlı gerilme veya gerilmemeye bağlı olarak kas



Şekil 55-5. Gerim refleksinin nöronal devresi.



Şekil 55-6. İki koşul altında omurilikten gelen bir sinyalin neden olduğu kas kasılması: *A*, eğrisi, normal kasta ve *B*, eğrisi, 82 gün önce omuriliğin arka köklerinin kesilmesiyle kas iğcikleri denerve olmuş bir kasta. A eğrisinde kas iğciği refleksinin düzleştirici etkisine dikkat ediniz. *(Creed RS Denney-Brown D, Eccles JC ve ark.'dan değiştirilerek: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.)*

iğciklerinin primer duysal sonlanmalarından iletilen güçlü dinamik sinyallerle uyarılır. Yani, kas ani olarak gerildiği veya gerilmediği zaman, omuriliğe güçlü bir sinyal iletilir ve bu, sinyalin doğduğu kasta anında güçlü bir refleks tarzında kasılmaya (veya kasılmada azalmaya) neden olur. Böylece, *bu refleks kasın boyundaki ani değişmelere karşı koymak üzere işlev görür.*

Dinamik gerim refleksi, kas yeni uzunluğuna ulaşıncaya kadar gerildikten (veya gerilmedikten) sonra bir saniyenin kesri kadar bir süre içerisinde ortadan kalkar, ancak daha zayıf olan *statik gerim refleksi*, bundan sonra da uzun bir süre devam eder. Bu refleks hem primer hem de sekonder sonlanmalarla iletilen sürekli statik reseptör sinyallerince oluşturulur. Statik gerim refleksinin önemi, kişinin sinir sisteminin özellikle başka türlü arzulaması haricinde, kasın kasılma derecesinin belli bir süre değişmeden sabit kalabilmesini mümkün kılmasıdır.

Düz Kas Kasılmasında Dinamik ve Statik Gerim Reflekslerinin "Söndürme" İşlevi. Gerim refleksinin özellikle önemli bir işlevi, *söndürücü* ya da düzgünleştirici bir işlev olarak dalgalanmaları ya da sıçrayıcı tipte bazı vücut hareketlerini önleme yeteneğidir.

Omurilikten bir kasa iletilen sinyaller sıklıkla düzensiz biçimdedir ve şiddetleri önce birkaç milisaniye artar sonra azalır, daha sonra başka bir şiddet düzeyine dönüşür ve böylece devam eder. Kas iğciği apareyi yeterli görev yapmadığı zaman, böyle bir sinyalin oluşum süresince kas kasılması sıçrayıcı karakterde gerçekleşir. Bu etki **Şekil 55-6**'da gösterilmektedir. A eğrisinde, uyarılan kasın kas iğciği refleksi sağlamdır. Motor sinirin saniyede 8 gibi düşük bir frekansla uyarıldığı zaman bile kasılmanın nispeten düzgün olduğuna dikkat ediniz. B eğrisi, üç ay önce kas iğciğinin duysal siniri kesilen hayvanda aynı deneyi göstermektedir. Kas kasılmasının burada düzensiz olduğuna dikkat ediniz. Böylece, A eğrisi, kasın motor sistemine gelen giriş sinyallerinin sıçrayıcı karakterde olması durumunda bile, kas iğciğinin pürüzsüz kasılmayı sağlamak üzere söndürücü mekanizma yeteneğini grafiksel olarak göstermektedir. Bu etki, kas iğciği refleksinin bir *sinyal ortalama* işlevi olarak da adlandırılabilir.

İSTEMLİ MOTOR AKTİVİTEDE KAS İĞCİĞİNİN ROLÜ

Gama eferent sistemin önemini kavramak için, kasa giden tüm motor sinirlerin yüzde 31'inin, kalın A alfa tipi motor liflerden ziyade, ince A gama tipi eferent lifler olduğunu bilmek yeterlidir. Motor korteks ya da beynin diğer alanlarından doğan sinyaller alfa motor nöronlara geldiğinde genel olarak, alfa ve gama motor nöronların *koaktivasyonu* olarak adlandırılan bir etkiyle gama motor nöronlar da eşzamanlı bir şekilde uyarılırlar. Bu, ekstrafuzal iskelet kas lifleri ve kas iğciği intrafuzal liflerinin her ikisinin de aynı zamanda kasılmasına yol açar.

Kas iğciği intrafuzal liflerinin, kalın iskelet kas lifleriyle aynı zamanda kasılması iki amaca hizmet eder: İlk olarak kasın tamamının kasılma süreci boyunca, kas iğciğinin reseptör bölümünün uzunluğunu değişmeden korur. Böylece koaktivasyon kas iğciği refleksinin kas kasılmasına zıt bir etki yapmasını önler. İkinci olarak, kasın boyundaki değişmeye bağlı olmaksızın kas iğciğinin uygun söndürme işlevini devam ettirir. Örneğin, eğer kas iğciği, kalın kas lifleriyle birlikte kasılıp gevşemeseydi, iğciğin reseptör bölümü bazen gevşek kalacak, bazen de

aşırı gergin duruma gelecekti. Her iki durumda da, kas iğciği optimal koşullarda çalışmamış olacaktı.

Gama Motor Sistemini Kontrol Eden Beyin Alanları

Gama eferent sistem, beyin sapının *bulboretiküler kolaylaştırıcı* bölgesinden gelen sinyallerle ve ikincil olarak da (1) *serebellumdan*, (2) *bazal gangliyonlardan* ve (3) *serebral korteksten* bulboretiküler bölgeye iletilen impulslarla özgül olarak uyarılır.

Gama eferent sisteminin tam olarak kontrol mekanizmaları hakkında bilgimiz çok azdır. Bununla birlikte, bulboretiküler kolaylaştırıcı alan özellikle yer çekimi karşıtı kasılmalarla ilgili olduğundan ve yer çekimi karşıtı kaslarda kas iğcikleri özellikle çok yoğun olarak bulunduğundan, yürüme ve koşma sırasında vücudun değişik kısımlarındaki hareketlerin söndürülmesinde gama eferent mekanizmanın önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır.

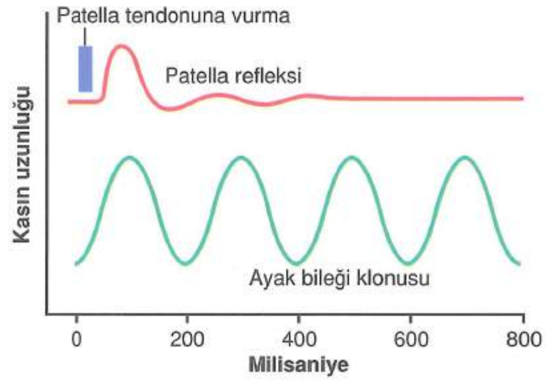
Kas İğciği Sistemi Germe Eylemi Süresince Vücudun Pozisyonunu Sabitleştirir. Kas iğciği sisteminin en önemli işlevlerinden birisi gergin motor hareket sırasında vücut pozisyonunu stabil hale getirmektir. Bu işlevi gerçekleştirmek için, bulboretiküler kolaylaştırıcı bölge ile beyin sapının ilgili alanları gama sinir lifleri yoluyla uyarıcı sinyalleri kas iğciklerinin intrafuzal kas liflerine iletirler. Bu etki iğciklerin uçlarını kısaltıp ve ortadaki reseptör bölgeleri athererek, iğcik reseptöründen sinyal çıkışını artırır. Bununla birlikte, her eklemin her iki tarafındaki iğcikler aynı anda uyarılırsa, eklemin her iki tarafındaki iskelet kaslarının refleks yoldan uyarılması da artacak ve eklemde birbirine zıt yönde etki gösteren sert, sıkı kaslar oluşacaktır. Net etki olarak, eklem pozisyonu kuvvetli bir şekilde stabilize olur ve oldukça duyarlı hale gelen gerim refleksi, eklemin mevcut durumunu değiştirmeye yönelik herhangi bir kuvvete karşı koyacaktır.

Bir kişi yüksek derecede hassas ve kesin pozisyon ayarı gerektiren bir kas işlevi gerçekleştirmek zorunda kaldığında, beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı bölgesinden gelen sinyaller yoluyla uygun kas iğciklerinin eksitasyonu ana eklemlerin pozisyonunu sabitleştirir. Bu stabilizasyon, karmaşık motor işlemleri gerektiren ayrıntılı ve istemli ilave hareketleri (parmak veya diğer vücut kısımlarının hareketi) yapmada çok fazla yardımcı olur.

Gerim Refleksinin Klinik Uygulamaları

Bir klinisyen bir hastanın fizik muayenesini gerçekleştirirken hemen her zaman hastanın birçok gerim refleksini kontrol eder. Burada amaç, beynin omuriliğe gönderdiği arka plan uyarısının ne miktarda olduğunu veya "tonusu" belirlemektir. Bu refleks aşağıdaki gibi değerlendirilir.

Gerim Refleksinin Duyarlılığını Değerlendirmek İçin Patella Refleksi ve Diğer Kas Refleksleri Kullanılabilir. Patella ve diğer kas reflekslerinin değerlendirilmesi, klinik olarak gerim reflekslerinin duyarlığını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Patella refleksi, bir refleks çekici ile basitçe patella tendonuna vurularak uyarılabilir; bu işlem hemen kuadriseps kasını gerer ve alt bacağın ileri doğru "ani hareketine" neden olan *dinamik gerim refleksini* uyarır. **Şekil 55-7**'nin üst bölümü, patella refleksi sırasında kuadriseps kasından kaydedilmiş bir miyogramı göstermektedir.



Şekil 55-7. Patella refleksi sırasında kuadriseps kasından (*üstte*) ve ayak bileği klonusu sırasında gastroknemius kasından (*altta*) kaydedilen miyogramlar.

Benzer refleksler hemen hemen vücuttaki tüm kaslardan, ya kasın tendonuna veya kasın orta bölgesine vurularak alınabilir. Diğer bir deyişle, dinamik bir gerim refleksini elde etmek için, tek gerekli olan kas iğciklerinin ani olarak gerilmesidir.

Kas refleksleri nörologlar tarafından, omurilik merkezlerinin fasilitasyon derecelerini değerlendirmek için kullanılır. Merkezi sinir sisteminin üst bölümlerinden omuriliğe çok sayıda kolaylaştırıcı impuls iletildiği zaman, kas refleksleri büyük ölçüde şiddetlenir. Aksine, kolaylaştırıcı impulslar baskılanır ya da ortadan kaldırılırsa, kas refleksleri çok zayıflar ya da kaybolur. Bu refleksler beynin motor alanlarındaki lezyonların veya beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı alanını uyaran hastalıkların neden olduğu kas spastisitesinin bulunup bulunmadığının belirlenmesinde oldukça sık kullanılır. Genellikle, *serebral korteksin motor alanlarındaki geniş lezyonlar* (fakat alt motor kontrol alanlarını kapsamayan ve özellikle inme ve beyin tümörlerinden kaynaklanan lezyonlar), vücudun karşı tarafındaki kaslarda çok abartılı kas reflekslerine neden olurlar.

Klonus-Kas Reflekslerinin Osilasyonu. Bazı koşullar altında kas refleksleri osilasyon gösterebilir, bu olaya *klonus* denir (**Şekil 55-7**'de alt bölümdeki miyograma bakınız). Osilasyon özellikle ayak bileği klonusu ile ilgili olarak aşağıdaki gibi iyi bir şekilde açıklanabilir:

Ayak parmakları üzerinde duran bir kişi, gastroknemius kaslarını gerecek şekilde vücudunu aniden aşağıya doğru bırakırsa, kas iğciklerinden doğan gerim refleksi impulsları omuriliğe iletilir. Bu impulslar gerilmiş olan kası refleks yoldan uyarır ve vücut tekrar yukarıya doğru kalkar. Saniyenin bir kesrinde, kasın refleks kasılması söner ve vücut tekrar düşer, böylece iğcikler ikinci kez gerilir. Yeniden bir

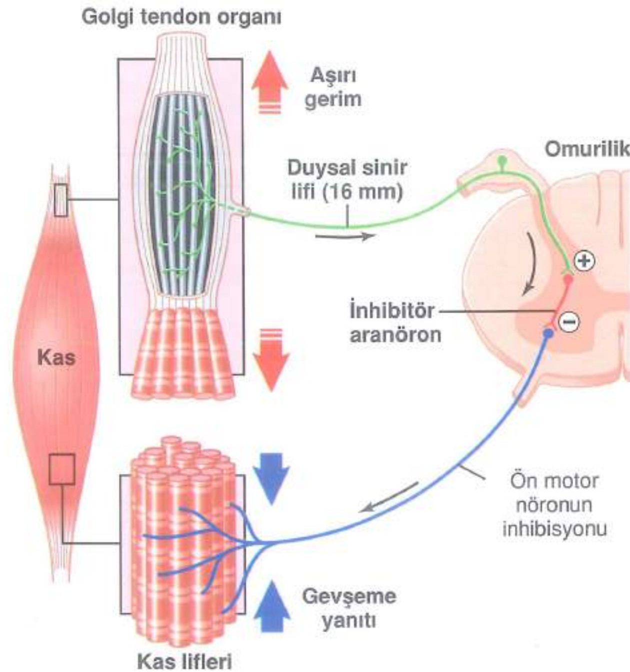
dinamik gerim refleksi vücudu kaldırır, fakat bu da saniyenin bir kesri içinde söner ve vücut bir kere daha düşerek yeni bir döngüyü başlatır. Bu şekilde, gastroknemius kasının gerim refleksi genellikle uzun bir süre boyunca dalgalanmaya devam eder; bu klonustur.

Klonus genellikle, sadece gerim refleksi beyinden gelen kolaylaştırıcı impulslarla fazla duyarlı hale geldiğinde ortaya çıkar. Örneğin, deserebre hayvanda gerim refleksleri fazlaca kolaylaştırmaya uğradığı için klonus kolaylıkla ortaya çıkar. Bu nedenle, omuriliğin fasilitasyon derecesini belirlemek amacıyla nörologlar kası ani olarak gererek ve sabit bir gerim kuvveti uygulayarak hastalarda klonusu test ederler. Eğer klonus ortaya çıkarsa, fasilitasyon derecesinin yüksek olduğu anlaşılır.

GOLGİ TENDON REFLEKSİ

Golgi Tendon Organı Kas Geriminin Kontrolüne Yardım Eder. Golgi tendon organı, **Şekil 55-8**'de gösterildiği gibi, içinden kas tendon liflerinin geçtiği kapsüllü bir duysal reseptördür. Genellikle her Golgi tendon organına 10-15 kadar kas lifi seri olarak bağlanır ve organ, kasın kasılması veya gerilmesiyle kas liflerinin bu küçük demeti "gerdiğinde" uyarılır. Kas iğciği ile Golgi tendon organının uyarılmaları arasındaki temel fark, *iğcik kasın uzunluğu ve kas uzunluğundaki değişimleri* saptarken, kendisindeki gerimin yansıması olarak *tendon organı kasın gerimini algılar*.

Tendon organı, kas iğciğinin birincil reseptörü gibi, hem *dinamik yanıt* hem de *statik yanıt* meydana getirir. Kasın gerimi ani olarak arttığı zaman yoğun şekilde yanıt oluşturur (dinamik yanıt), fakat saniyenin kesri içerisinde daha aşağı düzeyde, kas gerginliği ile hemen hemen doğru orantılı sabit bir deşarj değerine ayarlanır (statik yanıt). Böylece, Golgi tendon organları, her kasın en küçük bölümündeki gerim derecesi hakkındaki bilgiyi anında merkezi sinir sistemine iletir.



Şekil 55-8. Golgi tendon refleksi. Kasın aşırı gerimi Golgi tendon organındaki duysal reseptörleri uyarır. Reseptörlerden sinyaller, ön motor nöron aktivitesini baskılamak, kasın gevşemesine neden olmak ve aşırı gerime karşı kası korumak için duysal bir aferent sinir aracılığı ile omurilikteki inhibitör ara nöronlara uyarmak üzere taşınır.

İmpulsların Tendon Organından Merkezi Sinir Sistemine İletilmesi. Tendon organından kaynaklanan sinyaller, ortalama çapları 16 mikrometre, kas iğciğinin primer sonlanmalarından biraz daha küçük olan kalın ve hızlı ileten Ib tipi sinir lifleriyle taşınır. Primer sonlanmalar gibi bu lifler de sinyalleri omurilikteki lokal alanlara, ve omurilik arka boynuzunda sinaps yaptıktan sonra spinoserebellar yollar gibi uzun liflerin oluşturduğu yollar ile serebelluma ve diğer yollarla da serebral kortekse taşırlar. Lokal omurilik sinyali tek bir *inhibitör* aranöronu uyarır, o da, ön motor nöronu baskılar. Bu lokal devre, komşu kasları etkilemeden, doğrudan ilgili kası inhibe etmektedir. Beyine giden sinyaller arasındaki ilişki ve kas kontrolünde serebellum ve diğer beyin bölümlerinin işlevleri Bölüm 57'de tartışılacaktır.

Tendon Refleksi Kas Üzerindeki Aşırı Gerimi Önler. Bağlantılı kastaki gerim artışıyla bir kas tendonunun Golgi tendon organı uyarıldığında sinyaller o kasta refleks etkiler oluşturmak için omuriliğe taşınır. Bu refleks tamamen *inhibitördür.* Böylece, bu refleks kasta çok fazla gerim oluşumunu önleyen bir *negatif geri bildirim* mekanizması sağlamaktadır.

Kasta ve buna bağlı olarak tendondaki gerim aşırı bir hal aldığı zaman, tendon organından gelen inhibitör etki omurilikte ani bir reaksiyona ve bütün kasın ansızın gevşemesine sebep olacak kadar büyük olabilir. Bu etkiye *uzama reaksiyonu* adı verilir. Bu muhtemelen kasın yırtılmasını veya tendonun bağlandığı kemikten kopmasını önleyen bir koruyucu mekanizmadır.

Kas Lifleri Arasında Kasılma Kuvvetinin Dengelenmesinde Tendon Refleksinin Muhtemel Rolü. Golgi tendon refleksinin bir başka muhtemel işlevi ayrı kas liflerinin oluşturduğu kasılma kuvvetlerini eşitlemesidir. Fazla uyarılan kas liflerinde gerim refleks yolla

azaltılır, az gerilmiş liflerse refleksin olmaması nedeniyle daha fazla uyarılır. Bu durum kas yükünü bütün kas liflerine dağıtır ve özellikle aşırı yüklenme olasılığı olan az sayıda kas lifinin bulunabileceği izole kas alanlarında hasarı önler.

Beynin Yüksek Seviyelerince Gerçekleştirilen Motor Kontrolde Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organlarının İşlevleri. Kas iğcikleri ve Golgi tendon organlarının motor fonksiyonun omurilikten kontrolündeki işlevlerini vurguladık. Aynı zamanda bu iki duysal organ yüksek motor kontrol merkezlerine kaslarda meydana gelen ani değişiklikleri de bildirir. Örneğin, dorsal spinoserebellar yollar hem kas iğciklerinden hem de Golgi tendon organlarından aldıkları anlık bilgiyi, beyin veya omuriliğin herhangi bir yerindeki iletiden çok daha hızlı bir şekilde, 120 m/saniyeye yaklaşan bir ileti hızıyla doğrudan serebelluma iletirler. Diğer yollar benzer bilgileri beyin sapının retiküler bölgelerine, daha az ölçüde serebral korteksin motor alanlarına taşırlar. Bölüm 56 ve 57'da, bu reseptörlerden gelen bilgilerin, tüm bu alanlardan kaynaklanan motor sinyallerin geribildirim kontrolü için, çok önemli olduğundan bahsedilecektir.

FLEKSÖR REFLEKS VE GERİ ÇEKME REFLEKSLERİ

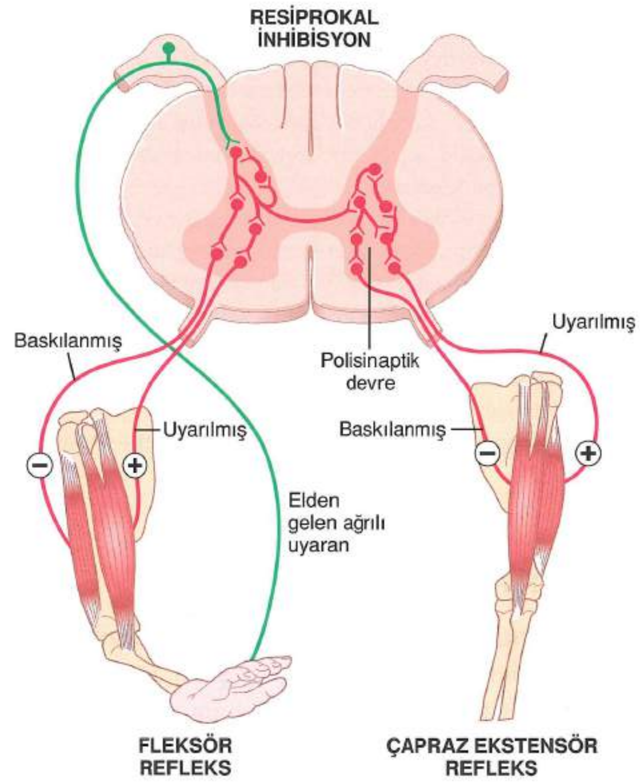
Spinal ya da deserebre hayvanda bir ekstremiteden herhangi bir tipte deri ile ilgili duysal uyaran verildiğinde, ekstremitenin fleksör kaslarının kasılmasına ve böylece ekstremitenin uyarıyı oluşturan nesneden uzaklaştırılmasına yol açar. Buna *fleksör refleks* denir.

Klasik şekliyle, fleksör refleks iğne batması, ısı veya yaralanma gibi ağrı uçlarının güçlü bir şekilde uyarılmasıyla oluştuğu için, *nosiseptif refleks* veya basitçe *ağrı refleksi* olarak da adlandırılır. Dokunma reseptörlerinin uyarılması da daha hafif ve daha kısa süren bir fleksör refleks doğurabilir.

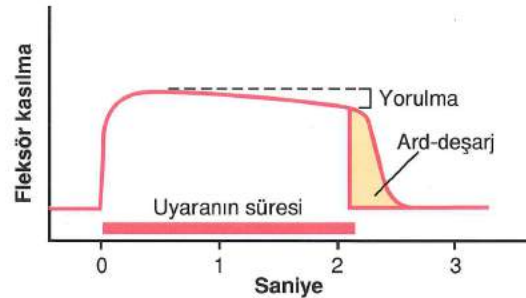
Ekstremitelerin dışında, vücudun diğer bazı bölümleri de ağrılı bir şekilde uyarıldığında benzer şekilde o bölgeler de *uyarandan geri çekilecek* fakat temelde aynı tip refleks olduğu halde, bu refleks fleksör kaslarla sınırlı kalmayacaktır. Bu yüzden, vücudun farklı bölgelerinde görülen bu reflekslerin farklı şekilleri *geri çekme refleksleri* olarak adlandırılır.

Fleksör Refleksin Nöronal Mekanizması. Şekil 55-9'un sol tarafında, fleksör refleksin nöronal yolları gösterilmektedir. Bu örnekte, ele ağrılı bir uyaran verilmekte, sonuçta üst kolun fleksör kasları kasılmakta ve böylece el ağrılı uyarandan çekilmektedir.

Fleksör refleksi oluşturan yollar, doğrudan ön motor nöronlara geçmez, bunun yerine önce aranöron havuzuna uğrar, ancak ikinci aşamada motor nöronlara geçer. Mümkün olan en kısa devre üç ya da dört nöronlu yoldur; bununla birlikte refleks sinyallerinin çoğu, bundan daha fazla nörondan geçer. Başlıca devre tipleri şöyle sıralanabilir: (1) geri çekme için gerekli kaslara refleksi yaymak üzere dağılan devreler; (2) *resiprokal inhibisyon devreleri* olarak adlandırılan, antagonist kasları baskılayan devreler ve (3) uyarı sonrası saniyenin küçük bir kesri kadar sürdükten sonra sonlanan *ard-deşarjlara* neden olan devreler.



Şekil 55-9. Fleksör refleks, çapraz ekstensör refleks ve resiprokal inhibisyon.



Şekil 55-10. Fleksör refleksin miyogramında refleksin hızlı başlangıcı, yorgunluk dönemi ve uyarı bittikten sonra da ard-deşarj görülmektedir.

Şekil 55-10, bir fleksör refleks sırasında fleksör kastan kaydedilen tipik bir miyogramı göstermektedir. Bir ağrı siniri uyarıldıktan sonra birkaç milisaniye içinde fleksör yanıt ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki birkaç saniyede de refleks *yorulmaya* başlar. Bu durum, aslında, omuriliğin tüm kompleks bütünleştirici reflekslerinin bir özelliğidir. Nihayet, uyaran bittikten sonra, kas kasılması bazal düzeye doğru geri döner, fakat ard-deşarj nedeniyle bu

kasılmanın oluşabilmesi için milisaniyelerce zaman gereklidir. Ard-deşarjların süresi, refleksi başlatan duysal uyaranın şiddetine bağlıdır. Zayıf bir dokunma uyaranı hemen hemen hiç ard-deşarj oluşturmaz, fakat güçlü bir ağrı uyaranı sonrası ard-deşarj bir veya daha fazla saniye sürebilir.

Fleksör reflekste görülen ard-deşarj neredeyse kesin olarak Bölüm 47'de tartışılan her iki tip tekrarlayan deşarj devrelerinden kaynaklanmaktadır. Elektrofizyolojik çalışmalar 6-8 milisaniye süren kısa süreli ard-deşarjların, kendiliğinden uyarılan aranöronların tekrarlayan ateşlemelerinden kaynaklandığını göstermektedir. Ayrıca güçlü bir ağrılı uyarandan sonra görülen uzun süreli ard-deşarja neredeyse kesin olarak yansımalı aranöron devrelerinde osilasyonları başlatan tekrarlayıcı yollar sebep olur. Bu devreler bazen, gelen duysal sinyaller kesildikten saniyeler sonra bile ön motor nöronlara impuls taşır.

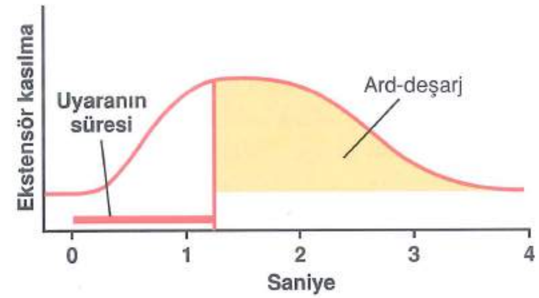
Böylece, fleksör refleks, ağrıyan ya da başka bir şekilde iritasyona uğrayan vücut bölümünü, bir uyarandan uzaklaştırmak için uygun şekilde organize edilmektedir. Ayrıca, bu refleks ard-deşarjların yardımıyla, iritasyon kesildikten sonra da 0,1-3 saniye süreyle, vücudun o bölümünü uyarandan uzak tutar. Bu süre içinde, öteki refleksler ile merkez sinir sisteminin faaliyeti bütün vücudu ağrılı uyarandan uzaklaştırabilir.

Fleksör Refleks Süresince Geri Çekmenin Kalıbı. Fleksör refleks ile ortaya çıkan geri çekmenin kalıbı, hangi duysal sinirin uyarıldığına bağlıdır. Nitekim, kolun iç kısmına uygulanan bir ağrılı uyaran, sadece kolun fleksör kasının kontraksiyonuyla kalmaz, aynı zamanda kolu dışa doğru çekecek abdüktör kaslarda da kasılmaya neden olur. Başka bir deyişle, omuriliğin bütünleştirici merkezleri, vücudun ağrılı bölümünü ağrıya sebep olan nesneden en etkin şekilde uzaklaştırabilen kasların kasılmasını sağlar. Bu prensibin vücudun herhangi bir bölümüne uyarlanmasına rağmen, özellikle fleksör refleksleri çok iyi gelişmiş ekstremitelere uygulanabilir.

ÇAPRAZ EKSTENSÖR REFLEKS

Bir uyaran, bir ekstremitede fleksör refleks oluşturduktan yaklaşık 0,2-0,5 saniye sonra karşı ekstremitede ekstensiyon başlar. Bu refleks *çapraz ekstensör refleks* olarak adlandırılır. Zıt ekstremitenin gerilmesi, bütün vücudu geri çekilen ekstremitede ağrıya yol açan nesneden uzaklaştırabilir.

Çapraz Ekstensör Refleksin Nöronal Mekanizması. **Şekil 55-9**'un sağ tarafında, çapraz ekstensör refleksten sorumlu nöronal devre görülmektedir. Burada, duysal sinirlerden gelen sinyaller omurilikte karşı tarafa geçerek ekstensör kasları uyarırlar. Çapraz ekstensör refleks, genellikle ilk ağrılı uyaranın başlangıcından 200-500 milisaniye sonrasına kadar başlamadığı için, gelen duysal nöronlarla çapraz ekstansiyondan sorumlu omuriliğin karşı tarafındaki motor nöronlar arasındaki devrede birçok aranöronun olduğu bir gerçektir. Ağrılı uyaran uzaklaştırıldıktan sonra, çapraz ekstensör refleks, fleksör reflekstеn daha uzun bir süre ard-deşarjlara devam eder. Bu nedenle, bu uzamış ard-deşarjların aranöronlar arasındaki yansıyan devrelerden kaynaklandığı söylenebilir.



Şekil 55-11. Bir çapraz ekstensör refleks miyogramı. Yavaş başlayan fakat uzayan bir ard-deşarj görülmektedir.



Şekil 55-12. Bir fleksör refleks miyogramı. Vücudun karşı tarafındaki daha kuvvetli bir fleksör reflekstеn kaynaklanan bir inhibitör uyaranın oluşturduğu resiprokal inhibisyon gösterilmektedir.

Şekil 55-11, çapraz ekstensör reflekse katılan bir kastan alınmış tipik miyogramı göstermektedir. Bu miyogram, refleks başlamadan önce nispeten uzun olan latent dönemi ve uyaran kesildikten sonra da uzun süre devam eden ard-deşarj dönemini göstermektedir. Uzamış ard-deşarj, diğer sinirsel reaksiyonlar bütün vücudu uzaklaştırana kadar ağrıya neden olan nesneden vücudun ağrıyan bölgesini uzak tutmada faydalıdır.

RESİPROKAL İNHİBİSYON VE RESİPROKAL İNERVASYON

Önceki paragraflarda, bir grup kasın uyarılmasının, genellikle başka bir grup kasın inhibisyonuyla birlikte olduğuna işaret etmiştik. Örneğin, bir gerim refleksi bir kası uyardığında çoğunlukla antagonist kasları da eşzamanlı olarak baskılar. Bu *resiprokal inhibisyon* fenomenidir ve bu resiprokal bağlantıya neden olan nöronal devre *resiprokal inervasyon* olarak adlandırılır. Benzer şekildeki resiprokal ilişkiler, daha önce tanımlanan fleksör ve ekstensör kas refleksleri örneklerinde olduğu gibi, vücudun iki yanındaki kaslar arasında da çoğunlukla bulunmaktadır.

Şekil 55-12, resiprokal inhibisyonun tipik bir örneğini göstermektedir. Bu örnekte, vücudun bir ekstremitesinde orta şiddette fakat uzamış bir fleksör refleks

uyarılmakta; bu refleks sürerken, vücudun karşı taraf ekstremitesinde daha güçlü bir fleksör refleks başlatılmaktadır. Bu daha güçlü refleks resiprokal inhibitör sinyalleri ilk uyarılan ekstremiteye gönderir ve onun fleksiyon derecesini azaltır. Nihayet, güçlü refleksin kaldırılması, orijinal refleksin daha önceki şiddetine dönmesini sağlar.

POSTÜR VE HAREKET REFLEKSLERİ

OMURİLİĞİN POSTÜREL VE HAREKETE İLİŞKİN REFLEKSLERİ

Pozitif Destekleyici Reaksiyon. Deserebre hayvanın tabanındaki basınç, ayağa uygulanmakta olan basınca karşı ekstremitenin gerilmesine yol açar. Gerçekten, bu refleks o kadar güçlüdür ki, aylarca önce omuriliği kesilmiş olan bir hayvan -yani refleksleri şiddetlendikten sonra- ayakları üstünde durabilir ve bu refleks, ekstremiteleri vücudun ağırlığını taşıyacak kadar sertleştirir. Bu refleks *pozitif destekleyici reaksiyon* olarak adlandırılır.

Pozitif destekleyici reaksiyon, fleksör ve çapraz ekstensör reflekslerden sorumlu devrelere benzeyen karmaşık bir aranöron devresini gerektirir. Ayak tabanında basıncın uygulandığı yer ekstremitenin gerileceği yönü belirler; ayağın bir yanına yapılan basınç, o yönde bir ekstensiyona yol açar. Bu etkiye *mıknatıs reaksiyonu* denir. Bu reaksiyon, hayvanın o tarafa düşmesini engellemeye yardım eder.

Omuriliğin "Doğrulma" Refleksleri. Spinal bir hayvan bir tarafına yatırıldığında, ayağa kalkmaya yönelik düzensiz hareketler yapar. Bu refleks, *omuriliğin doğrulma refleksi* olarak adlandırılır. Böyle bir refleks, postürle ilgili nispeten karmaşık bazı reflekslerin omurilikte bütünleştirildiğini göstermektedir. Gerçekten, omuriliği ön bacaklar ile arka bacakların inervasyon düzeyleri arasındaki torakal seviyeden kesilmiş ve iyice iyileşmiş bir hayvan, yatar durumdan doğrulabilir ve hatta ön bacaklara ilaveten arka bacaklarını kullanarak yürüyebilir. Omuriliği torakal bölgeden benzer şekilde kesilmiş bir opossumda (keseli sıçangillerden bir hayvan) arka bacakların yürüme hareketi, normal opossumunkinden güçlükle ayırt edilir fakat arka bacakların yürüme hareketleri ön bacakların hareketiyle ile eşzamanlı değildir.

ADIM ATMA VE YÜRÜME HAREKETLERİ

Tek Bir Ekstremitenin Ritmik Adım Atma Hareketleri. Spinal hayvanın ekstremitelerinde sıklıkla ritmik adım atma hareketleri görülür. Gerçekten, omuriliğin lomber bölümü diğer omurilik kısımlarından ayrıldığında ve iki ekstremite ile omuriliğin iki tarafı arasındaki nöronal bağlantıları engellemek için omuriliğin merkezine kadar inen uzunlamasına bir kesi yapıldığında bile her bir arka ekstremite hala adım atma görevini yerine getirebilir. Bacağın öne fleksiyonunu bir saniye kadar sonra arkaya ekstansiyonu izler. Sonra yeniden fleksiyon olur ve döngü ardarda tekrarlanır.

Fleksör ve ekstensör kaslar arasındaki bu öne ve arkaya osilasyonlar, duysal sinirler kesildikten sonra bile devam edebilir. Agonist ve antagonist kasları kontrol eden nöronlar arasındaki osilasyonun, omuriliğin kendi matriksindeki karşılıklı resiprokal inhibisyon devrelerinin sonucu olduğu sanılmaktadır.

Ayak tabanlarından ve eklemlerin etrafındaki durum reseptörlerinden gelen duysal sinyaller ayak basıncını ve bir yüzey üzerinde yürüme sırasında adımların hızını kontrol etmede önemli rol oynarlar. Gerçekte, adım atmayı kontrol eden omurilik mekanizması daha da karmaşık olabilir. Örneğin, ayak öne doğru itildiği sırada, ayakucu bir engelle karşılaşırsa, öne doğru hamle geçici olarak durur, fakat sonra, hızla ayak daha yükseğe kaldırılarak öne doğru uzatılıp engelin üzerinden aşırılır. Bu duruma *tökezleme refleksi* denir. Böylece, omurilik zeki bir yürüme denetleyicisi gibi çalışmaktadır.

Zıt Ekstremitelerin Resiprokal Adım Atma Hareketi. Eğer lomber omurilik bölgesi merkezinden aşağıya doğru ayrılmamışsa, bir bacak öne doğru adım atma hareketi yaparken, karşı bacakta genellikle geriye doğru adım atma hareketi görülür. Bu hareket iki bacak arasındaki resiprokal inervasyonla sağlanmaktadır.

Dört Ekstremitenin Tamamının Çapraz Adım Atma Hareketi - "Yerinde Sayma" Refleksi. Oldukça iyileşmiş spinal hayvan (omuriliği ön ayak bölgesinin üstündeki bir boyun düzeyinden spinal kesili), eğer yerden yukarı kaldırılır ve bacakları aşağıya sarkıtılırsa, ekstremitelerin gerilmesi bazen dört bacağın tamamın da katıldığı adım atma reflekslerini doğurur. Genel olarak, adım atma hareketi, ön ve arka bacaklar arasında çapraz olarak ortaya çıkar. Bu çapraz cevap, bu kez ön ayaklar ile arka ayaklar arasındaki tüm omurilik boyunca aşağı ve yukarı doğru meydana gelen resiprokal inhibisyonun başka bir görünümüdür. Böyle bir yürüme şekline *yerinde sayma refleksi* adı verilmektedir.

Dörtnala Koşma Refleksi. Spinal hayvanda bazen ortaya çıkan diğer bir refleks tipi de dörtnala koşma refleksidir. Burada her iki ön ekstremite birlikte arkaya doğru hareket ederken, her iki arka ekstremite de öne doğru gider. Bu refleks, vücudun iki tarafındaki ekstremitelere aynı anda ve tamamen eşit şiddette gerim veya basınç uyaranı verildiğinde çok sık meydana gelirken; eşit olmayan uyarı çapraz yürüme refleksini ortaya çıkarır. Bu, yürüme ve dörtnala koşmanın normal biçimlerine uygundur, çünkü yürümede, her seferinde sadece bir ön ekstremite ile bir arka ekstremite uyarılır ve bu sürekli yürümeyi sağlar. Tam tersine, hayvan dörtnala giderken yere çarptığında her iki taraftaki ön ve arka ekstremiteler yaklaşık eşit olarak uyarılırlar; bu dörtnala koşmaya yatkınlığı daha da artırır ve böylece bu hareket şekli devam eder.

Kaşınma Refleksi

Bazı hayvanlardaki özellikle önemli bir omurilik refleksi de, bir *kaşınma veya gıdıklanma duyusuyla* başlayan kaşınma refleksidir. Bu refleks iki işlev içermektedir: (1) Pençenin, vücut yüzeyindeki tahriş noktasını tam olarak bulmasını sağlayan bir *pozisyon duyusu* ve bir (2) *ileri-geri kaşınma hareketi*.

Kaşınma refleksinin *pozisyon duyusu* çok gelişmiş bir işlevdir. Öyle ki, spinal hayvan omuzuna doğru yürüyen bir pirenin yerini arka pençesiyle bulabilir. Üstelik pençeyi yürüyen pirenin tam üzerine getirmek için ekstremitedeki 19 farklı kasın hassas bir biçimde, eşzamanlı olarak kasılması gerekir. Refleksi daha da kompeks duruma getiren bir olay da pire orta çizgiden karşıya geçtiği zaman, ilk pençenin kaşınma hareketinin durması ve karşı taraftaki pençenin ileri geri hareketlere başlayarak, sonunda pireyi bulmasıdır.

İlerlerken gerçekleştirilen adım atma hareketine benzer şekilde, *ileri-geri hareket* de osilasyonu sağlayacak resiprokal inervasyon devrelerini gerektirir.

Kas Spazmına Neden Olan Omurilik Refleksleri

İnsanda lokal kas spazmları sık görülür. Tümünde olmasa bile lokal spazmların çoğunda neden lokal ağrıdır.

Kırılan Bir Kemik Kaynaklı Kas Spazmı. Kırılan kemiklerin çevresindeki kaslarda görülen spazm, klinik bakımdan önemli bir spazm tipidir. Bunun nedeni, kırılan kemiğin kenarlarından başlayan ağrı impulslarının kırık alanını çevreleyen kaslarda yarattığı güçlü ve tonik kasılmalardır. Kemiğin kırık uçlarına lokal bir anestetik enjeksiyonu ağrıyı ortadan kaldırır ve spazmı çözer; eter anestezisi gibi vücudun tamamına uygulanan derin bir genel anestezi de spazmı önlemektedir.

Peritonitli Kişilerde Karın Kaslarının Spazmı. Omurilik reflekslerinin neden olduğu diğer bir tip lokal spazm da, peritonitte, paryetal peritonun iritasyonundan doğan abdominal spazmdır. Burada da, peritonitin neden olduğu ağrının giderilmesi spastik kasın gevşemesini sağlar. Hemen hemen aynı tip spazm sıklıkla cerrahi girişimler sırasında da görülür; örneğin paryetal peritondan doğan ağrı impulsları, abdominal kasların aşırı kasılmasına neden olur ve bazen, bağırsakların insizyon yerinden dışarı çıkmasına yol açar. Bu nedenle karın içi ameliyatlarda genellikle derin anestezi gerekir.

Kas Krampları. Lokal spazmın bir başka çeşidi de tipik kas krampıdır. Şiddetli soğuk, kan akımının kesilmesi veya aşırı egzersiz gibi lokal irite edici herhangi bir faktör veya kastaki metabolik bir anomali, kastan omuriliğe taşınan ve sonrasında geribildirim kas kasılması şeklinde reflekse neden olan ağrı ya da başka tipte duysal impulsları doğurabilir. Kasılmanın aynı duysal reseptörleri daha fazla uyardığına inanılır. Bu da omuriliğin, kasılma şiddetini artırmasına yol açar. Böylece bir pozitif geribildirim gelişerek başlangıçtaki hafif iritasyon gittikçe daha fazla kasılmaya neden olur ve nihayet tam bir kas krampı görülür.

Omurilikteki Otonom Refleksler

Omurilikte, çoğu diğer bölümlerde tartışılmış olan çok çeşitli segmenter otonom refleks meydana gelir. Bu refleksler kısaca, (1) deride lokal ısı değişikliklerinden dolayı damar tonusundaki değişmeler (bkz. Bölüm 74); (2) vücut yüzeyinin lokal olarak ısınmasına bağlı terleme (bkz. Bölüm 74); (3) barsağın bazı motor fonksiyonlarını kontrol eden intestinointestinal refleksler (bkz. Bölüm 63); (4) peritonun iritasyonuna yanıt olarak gastrointestinal hareketleri inhibe eden peritoneointestinal refleksler (bkz. Bölüm 67) ve (5) dolu idrar kesesinin (bkz. Bölüm 26) veya kalın barsağın (bkz. Bölüm 64) boşalmasını sağlayan reflekslerdir. Ayrıca, tüm segmenter refleksler, birazdan tanımlanacak olan *kütle refleksi* şeklinde bazen eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir.

Kütle Refleksi. Spinal bir hayvanda veya insanda, omurilik bazen ansızın aşırı şekilde aktif duruma gelir ve omuriliğin büyük bölümünde şiddetli deşarjlar oluşur. Genelde bu aşırı aktiviteye neden olan uyaran, deriye uygulanan kuvvetli bir ağrı uyaranı veya idrar kesesi ya da bağırsak gibi içi boş bir organın aşırı dolmasıdır. Uyaranın çeşidine bağlı olmaksızın, ortaya çıkan refleks *kütle refleksi* olarak adlandırılmakta ve bu yanıtın oluşumuna omuriliğin büyük bir bölümü ve hatta bütün omurilik katılmaktadır. Etkileri şöyle sıralanabilir: (1) vücudun iskelet kaslarının büyük bir bölümü kuvvetli bir fleksör spazma uğrar; (2) kalın bağırsak ve idrar kesesi çoğunlukla boşalır; (3) arter basıncı çoğu kez maksimal değerlere yükselir, bazen sistolik basınç 200 mm Hg'nin üzerine çıkar ve (4) vücudun büyük bir bölümünde yoğun bir terleme görülür.

Bu refleks dakikalarca sürdüğü için olasılıkla, omurilikte geniş alanları uyaran çok sayıda yansıyan devrenin aynı anda aktivasyonu sonucu olmaktadır. Bu mekanizma, yine yansımalı devrelerin yer aldığı fakat omurilik yerine beyinde meydana gelen epileptik nöbetlerin mekanizmasına benzemektedir.

Omurilik Kesisi ve Spinal Şok

Omurilik aniden üst boyun seviyesinden kesildiğinde, ilk olarak refleksler dahil tüm omurilik işlevleri tamamen sessizlik düzeyinde deprese olur, bu tepkiye *spinal şok* denir. Bu reaksiyonun sebebi, omurilik nöronlarındaki normal aktivitenin büyük ölçüde yüksek merkezlerden, özellikle retikülospinal, vestibulospinal ve kortikospinal yollardan omuriliğe giren sinir liflerinin deşarjlarıyla oluşan sürekli tonik eksitasyona bağlı olmasıdır.

Spinal şoktan sonra, birkaç saat ile birkaç hafta içerisinde spinal nöronlar uyarılabilirliklerini yavaş yavaş yeniden kazanırlar. Bu fenomen, sinir sisteminin her yerindeki nöronların doğal bir özelliği gibi görünmektedir. Başka bir deyişle, kolaylaştırıcı uyaran kaynaklarını kaybeden nöronlar kendi doğal uyarılabilirlik derecelerini artırarak kaybettiklerini en azından kısmen karşılamaya çalışırlar. Primat olmayan hayvanların çoğunda omurilik merkezlerinin duyarlılığı genelde birkaç saat ya da bir günlük bir süre içinde normale döner, fakat insanda bu dönüş sıklıkla birkaç hafta gecikir ve bazen asla tam olmaz. Diğer taraftan bazen iyileşme aşırı olup, omurilik işlevlerinin bir kısmı ya da tamamında aşırı uyarılabilirlik meydana gelir.

Spinal şok sırasında ya da sonrasında, özellikle etkilenen bazı spinal işlevler şöyle sıralanabilir:

1. Spinal şokun başlangıcında, arteryel kan basıncı hemen ve aşırı miktarda düşer - bazen 40 mm Hg'ya kadar iner- bu sempatik aktivitenin neredeyse ortadan kalkma derecesinde engellendiğini gösterir. Basınç, genellikle insanda bile birkaç gün içinde normale geri döner.
2. Omurilikte bütünleştirilen tüm iskelet kas refleksleri, şokun başlangıç dönemlerinde engellenir. Aşağı sınıf hayvanlarda, bu reflekslerin normale geri dönmesi için birkaç saatten birkaç güne kadar bir süreye ihtiyaç olabilir. İnsanda ise bu süre genelde 2 hafta ile birkaç ay kadardır. Bazen, hem hayvanlarda hem de insanlarda, bazı refleksler giderek aşırı duyarlı hale gelir; özellikle, beyin ile omurilik arasında birkaç uyarıcı yol sağlam bırakılıp omuriliğin kalanı kesildiği zaman bu durum ortaya çıkar. İlk olarak gerim refleksleri geri döner, sonra bunları kademeli olarak daha kompleks şu refleksler izler: fleksör refleksler, postürel antigravite refleksleri ve adım atma reflekslerinin kalıntıları.
3. İdrar kesesi ve kalın bağırsağın boşalmasını kontrol eden sakral refleksler, insanda omurilik kesildikten sonra ilk birkaç hafta için baskılanır, fakat daha sonra bu refleksler de geri döner. Bu etkiler Bölüm 26 ve 67'de tartışılmaktadır.

Kaynaklar

Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC: Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. J Physiol 589:825, 2011.

Cullen KE: The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. Front Integr Neurosci 7:108, 2014.

Deans MR: A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. Semin Cell Dev Biol 24:490, 2013.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. Physiology (Bethesda) 23:171, 2008.

Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE: Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. Nat Rev Neurosci 14:429, 2013.

Harrison TC, Murphy TH: Motor maps and the cortical control of movement. Curr Opin Neurobiol 24:88, 2014.

Hicks TP, Onodera S: The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. Prog Neurobiol 96:165, 2012.

Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. Nat Rev Neurosci 10:647, 2009.

Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL: Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. Curr Opin Neurobiol 22:812, 2012.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 9:856, 2008.

Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? J Physiol 586:65, 2008.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R: Broca's region: from action to language. Physiology (Bethesda) 20:60, 2005.

Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position. Ann N Y Acad Sci 1164:155, 2009.

Pleger B, Villringer A: The human somatosensory system: from perception to decision making. Prog Neurobiol 103:76, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol 586:1217, 2008.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception. Nat Rev Neurosci 10:295, 2009.

Shinder ME, Taube JS: Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. Neuroscience 270C:123, 2014.

Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü

Beyin korteksi tarafından başlatılan "istemli" hareketlerin çoğu omurilik, beyin sapı, bazal gangliyonlar ve serebellum gibi daha alt beyin alanlarında bulunan işlev "kalıplarının" korteks tarafından uyarılması ile gerçekleşir.

Ancak az sayıda hareket tipi için korteks, yolu üzerindeki bazı motor merkezleri atlayıp omuriliğin ön motor nöronlarına doğrudan ulaşan bir yola da sahiptir. Bu, özellikle ellerin ve parmakların ince ve ustalıklı hareketleri için geçerlidir. Bu bölüm ve Bölüm 57 istemli motor işlevin bu genel sentezini sağlayan omurilik ve beyinin farklı motor alanları arasındaki karşılıklı etkileşimini açıklamaktadır.

MOTOR KORTEKS VE KORTİKOSPİNAL YOL

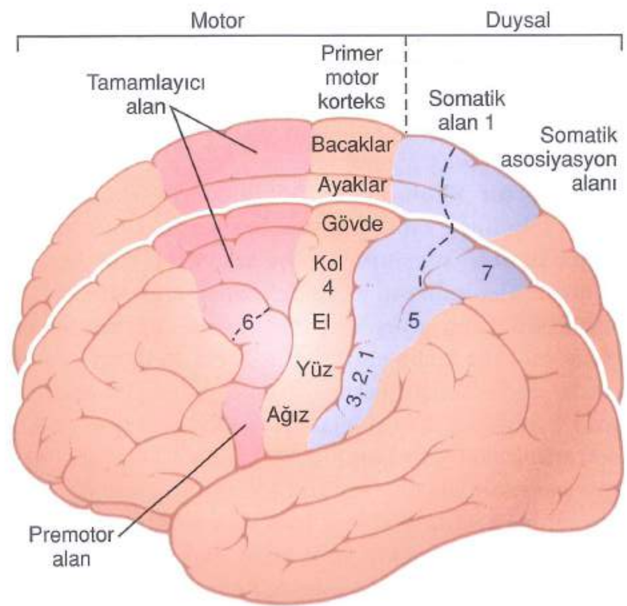
Şekil 56-1, beyin korteksinin işlevsel alanlarını göstermektedir. Santral sulkusun önünde, frontal lobların yaklaşık olarak arka üçte birini kaplayan alan *motor korteks*tir. Santral sulkusun arkasındaki alan, motor aktivitelerin kontrolü için birçok sinyali motor kortekse ileten ve önceki bölümlerde ayrıntılı bir şekilde tartışılan *somatik duysal korteks*tir.

Motor korteks, kendi içinde herbiri vücudun özgül motor işlevleri ve kas gruplarının topografik temsilini içeren 3 alt alana ayrılır: (1) *primer motor korteks*, (2) *premotor alan* ve (3) *tamamlayıcı motor alan*.

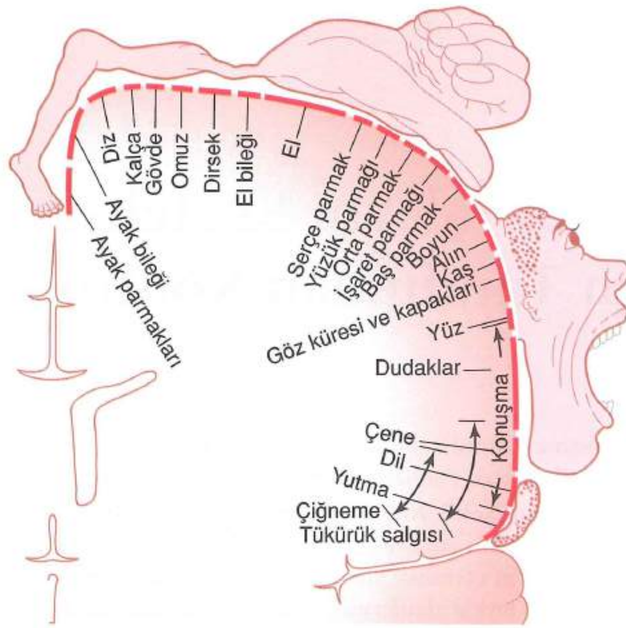
PRİMER MOTOR KORTEKS

Primer motor korteks, **Şekil 56-1**'de görüldüğü gibi, santral sulkusun önünde frontal lobun ilk kıvrımında uzanmaktadır. Lateral olarak sylvian yarıktan başlar; yukarıda beynin en üst kısımlarına yayılır ve sonra longitüdinal yarık içindeki derinliğe dalar (Bu alan, **Şekil 48-5**'de gösterildiği gibi beyin korteksi alanlarının Brodmann sınıflandırmasındaki alan 4'ün karşılığıdır).

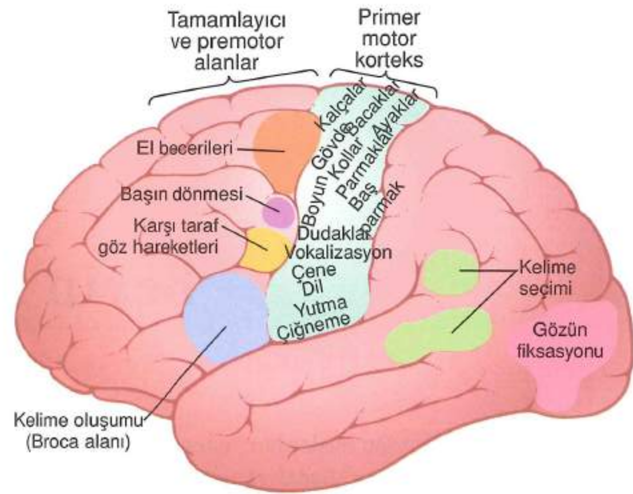
Şekil 56-1, primer motor kortekste vücudun farklı kas alanlarının yaklaşık topografik temsilini göstermektedir; sylvian yarığa yakın bölgede ağız ve dudaklar bulunur; primer motor korteksin orta bölümünde kol ve ellerin alanları vardır; longitüdinal fissüre yakın bölgede bulunan bacak ve ayakların alanları, gövde, beyinin apeksine yakındır. Bu topografik organizasyon çok daha şematik olarak Penfield ve Rasmussen tarafından haritalandırılarak **Şekil 56-2**'de gösterildiği gibi farklı kas alanlarının temsil edilme derecelerini göstermektedir. Bu harita, beyin cerrahisi ameliyatı geçiren insanlarda motor korteksin farklı alanlarının elektriksel olarak uyarılmasıyla elde edilmiştir. Tüm primer motor korteksin yarısından fazlasının el ve konuşma kaslarının kontrolü ile ilgili olduğuna dikkat ediniz. Bu el ve konuşma motor alanlarına verilen nokta uyaranlar nadiren tek bir kasın kasılmasına sebep olur. Fakat uyarılma sıklıkla bir kas grubunun kasılmasına yol açar. Bunu başka bir şekilde ifade etmek gerekirse, tek bir motor korteks nöronunun uyarılması tek bir özgül kası uyarmak yerine sıklıkla özgül bir hareketi uyarır. Bunu yapmak için, uyaran farklı kasları bir "kalıp" doğrultusunda uyarır; bu kasların herbiri kendi hareket yönü ve kas gücü ile hareket kalıbına katkıda bulunur.



Şekil 56-1. Beyin korteksinin motor ve somatik duysal alanları. 4, 5, 6 ve 7 rakamları Bölüm 48'de açıklandığı gibi Brodmann'ın korteks alanlarıdır.



Şekil 56-2. Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsil dereceleri *(Penfield ve Rasmussen'den değiştirilerek: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York. Hafner, 1968.)*



Şekil 56-3. Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsili ve özgül motor hareketlerden sorumlu olan diğer korteks alanlarının bulunduğu yerler.

PREMOTOR ALAN

Şekil 56-1'de de görüldüğü gibi, premotor alan primer motor korteksin hemen önünde yer alır. Öne 1-3 cm, aşağıya sylvian yarığın içine ve yukarıya longitüdinal yarığa doğru uzanır. İşlevleri premotor alana benzeyen tamamlayıcı motor alanla komşuluk yapar. Premotor korteksin topografik organizasyonu kabaca primer motor korteksteki gibidir. Yanda ağız ve yüz alanları, sonra yukarıya doğru el, kol, gövde ve bacak alanları bulunur.

Premotor alandan doğan sinir sinyalleri primer motor kortekste oluşturulan ayrı kalıplardan çok hareketin daha karmaşık "kalıpları"na neden olur. Örneğin yapılacak iş, omuz ve kollara pozisyon verdirerek ellerin özgül bir görevi yapacak şekilde yönlendirilmesi olabilir. Premotor alanın en ön bölümü bu sonuçları elde etmek için önce yapılacak tüm kas hareketinin "motor bir şablonunu" oluşturur. Sonra arka premotor korteks bu düşünülen şablonu gerçekleştirmek için gereken kas aktivitesinin her ardışık kalıbını uyarır. Premotor korteksin bu arka kısmı sinyallerini özgül kasları uyarmak için ya doğrudan primer motor kortekse ya da, sıklıkla, bazal gangliyonlar ve talamus yoluyla geriye primer motor kortekse gönderir.

Ayna nöronları denilen özel bir nöron sınıfı, kişi özel bir motor işi yaparken veya başkaları tarafından yapılan aynı işi gözlerken aktif hale gelir. Yani, gözlemci özel motor işi yapıyormuş gibi düşündüğünden bu nöronların aktivitesi diğer kişinin davranışının "aynasıdır". Beyin görüntüleme çalışmaları bu nöronların görülen ya da işitilen hareketlerin duysal temsilini, bu hareketlerin motor temsiline dönüştüreceğini göstermektedir. Birçok nörofizyolog ayna nöronlarının diğer insanların hareketlerini anlamada ve taklit yoluyla yeni becerileri öğrenmede önemli olabileceğine inanmaktadır. Böylece premotor korteks, bazal gangliyonlar, talamus ve primer motor korteks, vücutta koordine kas aktivitesini düzenleyen karmaşık bir genel sistem oluştururlar.

TAMAMLAYICI MOTOR ALAN

Tamamlayıcı motor alan, motor işlevin kontrolünde ayrı bir topografik organizasyona sahiptir. Premotor alanın hemen üzerinde ve esas olarak longitüdinal fissürde yer alır; fakat üst frontal korteksin üzerine birkaç santimetre uzanır. Bu alanın uyarılması ile elde edilen kasılmalar sıklıkla tek taraflı değil çift taraflıdır. Örneğin, uyarılma sıklıkla her iki elin eşzamanlı olarak kavrama hareketine yol açar; bu hareketler belki de tırmanma için gerekli olan el işlevlerinin kalıntılarıdır. Genel olarak bu alan premotor alan ile uyum içinde işlev görerek tüm vücuttaki davranışsal hareketleri sağlamak için, vücudun farklı bölgelerinin sabitlenme hareketleri, baş ve gözlerin pozisyona bağlı hareketleri gibi hareketleri sağlar; el ve kolların primer motor korteks ve premotor alanla sağlanan hassas motor kontrolü için uygun zemini sağlar.

İNSAN MOTOR KORTEKSİNDE MOTOR KONTROLÜN BAZI ÖZELLEŞMİŞ ALANLARI

Şekil 56-3'te görüldüğü gibi, insan beyin korteksinde bulunan yüksek derecede özelleşmiş birkaç motor bölge, özgül motor işlevleri kontrol etmektedir. Bu bölgeler, ya elektriksel uyarılma ile veya özgül korteks alanlarında

tahrip edici lezyonlar oluştuğu zaman ortaya çıkan motor işlev kaybı farkedilerek belirlenmiştir. Bunlardan çok önemli olan birkaç tanesi aşağıdadır:

Broca Alanı (Motor Konuşma Alanı). **Şekil 56-3** sylvian fissürün hemen üstünde, primer motor korteksin önünde uzanan ve "kelime oluşumu" diye belirtilen bir premotor alanı göstermektedir. Bu bölgeye *Broca alanı* denir. Bu bölgenin hasara uğraması kişinin ses çıkarmasını önlemez; fakat uyumsuz sözler veya arasıra "evet", "hayır" gibi kelimeler dışında kelimeleri tam olarak söylemesi imkansız hale gelir. Bununla yakın ilişkili bir kortikal alan, uygun solunum işlevi sağlayarak konuşma sırasında ağız ve dil hareketleri ile ses tellerinin solunumla aktivasyonunun eşzamanlılığını sağlar. Bu nedenle, konuşmayla ilgili premotor nöronal aktiviteler oldukça karmaşıktır.

"İstemli" Göz Hareketi Alanı. Premotor bölgede, Broca alanının hemen üstü, göz hareketlerini kontrol eden bir bölgedir. Bu alandaki hasar kişinin gözlerini farklı cisimlere doğru *istemli* olarak çevirmesini önler. Bunun yerine, gözler Bölüm 52'de açıklandığı gibi oksipital görme korteksinden gelen sinyallerin etkisiyle özgül cisimlere kilitlenmeye eğilimlidir. Bu frontal alan göz kapaklarının göz kırpma gibi hareketlerini de kontrol eder.

Baş Çevirme Alanı. Motor asosiyasyon alanlarının biraz üstündedir ve elektriksel uyarılması başın çevrilmesine yol açar. Göz hareket alanıyla yakın ilişki içinde olan bu alanı başın farklı cisimlere doğru çevrilmesiyle ilgilidir.

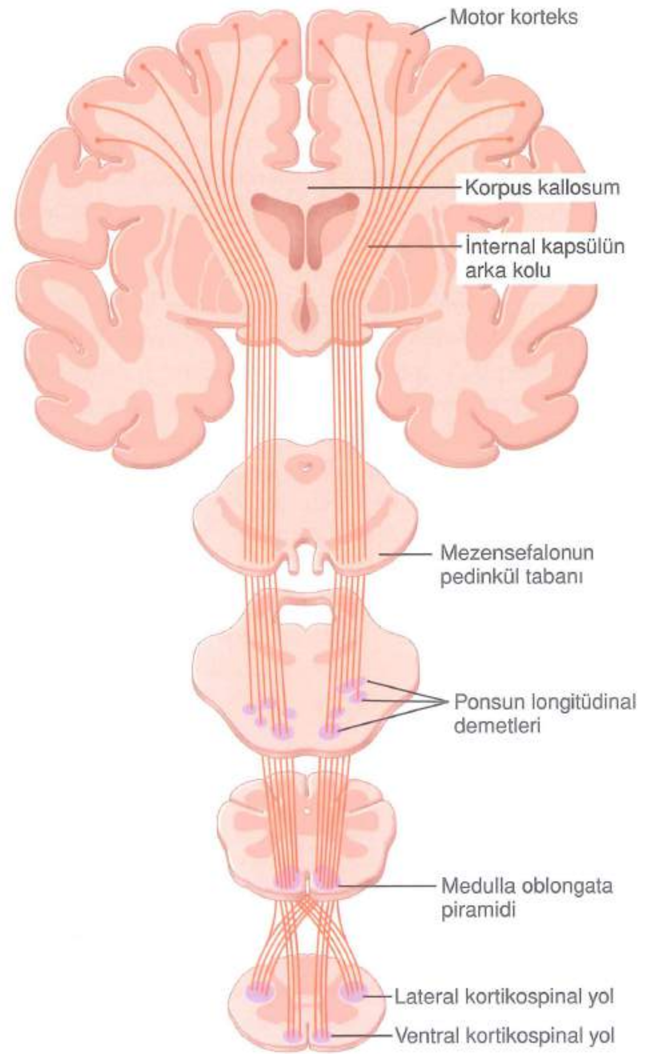
El Becerileri Alanı. Primer motor korteksin el ve parmaklarla ilgili bölgesinin hemen önündeki premotor alanda, "el becerileri" ile ilgili önemli bir bölge bulunur. Tümörler ya da diğer lezyonlar bu alanda tahribata yol açtığında, el hareketleri eşgüdümsüz ve amaçsız hale gelir. Bu duruma *motor apraksi* denir.

SİNYALLERİN MOTOR KORTEKSTEN KASLARA TAŞINMASI

Motor sinyaller korteksten omuriliğe doğrudan *kortikospinal yolla*; dolaylı olarak ise *bazal gangliyonlar, serebellum* ve çeşitli *beyin sapı çekirdeklerinin* işe karıştığı birçok ikinci dereceden yol aracılığıyla taşınır. Genel olarak doğrudan yollar, özellikle kol ve bacakların uç bölümlerinin, bilhassa el ve parmakların ince ve ayrıntılı hareketleriyle ilgilidir.

Kortikospinal (Piramidal) Yol

Şekil 56-4'te görüldüğü gibi motor korteksten çıkan en önemli yol, *piramidal yol* da denilen *kortikospinal* yoldur. Kortikospinal yolun yüzde 30'u primer motor korteksten, yüzde 30'u premotor ve tamamlayıcı motor alanlardan ve



Şekil 56-4. Kortikospinal (piramidal) yol. *(Ranson ve Clark'tan değiştirilerek Anatomy of Nervous System. Philadelphia., W.B. Saunders Co., 1959.)*

yüzde 40'ı da santral sulkusun arkasındaki somatik duysal alanlardan köken almaktadır.

Kortikospinal yol korteksten ayrıldıktan sonra internal kapsülün arka kolundan (bazal gangliyonların putamen ile nukleus kaudatus çekirdekleri arasından) geçer ve sonra aşağıya inerek *medulla piramitlerini* oluşturur. Piramidal liflerin büyük çoğunluğu karşı tarafa geçer ve omuriliğin *lateral kortikospinal yolları* içinde aşağı iner, son olarak başlıca omurilik gri maddesinin geçiş bölgelerindeki aranöronları üzerinde sonlanır; az bir kısmı arka boynuzdaki duysal aradurak nöronlarında ve çok az bir kısmı da doğrudan kas kasılmasına neden olan ön motor nöronlar üzerinde sonlanır.

Liflerin az bir kısmı omurilikte karşı tarafa geçmeden aynı tarafta omuriliğin *ventral kortikospinal yollarıyla* aşağıya iner. Ancak bu liflerin birçoğu ya boyun ya da üst toraks bölgesinde omuriliğin karşı tarafına geçer. Bu lifler

olasılıkla postürle ilgili iki taraflı hareketlerin tamamlayıcı motor alan tarafından kontrolüyle ilgilidir.

Piramidal yolda en çok göze çarpan lifler çap ortalaması 16 mikrometre olan kalın miyelinli lif grubudur. Bu lifler sadece primer motor kortekste bulunan ve *Betz hücreleri* de denilen *dev piramidal hücrelerden* kaynaklanırlar. Betz hücreleri yaklaşık olarak 60 mikrometre çapındadır ve lifleri sinir impulslarını omuriliğe yaklaşık 70 m/sn'lik bir hızla taşırlar. Bu hız, beyinden omuriliğe iletilen herhangi bir sinyalin en hızlı ileti hızıdır. Her kortikospinal yolda yaklaşık 34.000 tane büyük Betz hücresi lifi vardır. Bir kortikospinal yoldaki liflerin toplamı 1 milyondan fazla olduğuna göre, Betz hücrelerinin lifleri bütün liflerin sadece %3'ünü temsil etmektedir. Geriye kalan %97'si ise başlıca 4 mikrometreden daha küçük çapa sahip olan liflerdir ve bunlar arka fonda bulunan tonik sinyalleri omuriliğin motor alanlarına iletirler.

Motor Korteksten Gelen Diğer Liflerin Yolları. Beyinin derin alanlarına ve beyin sapına inen çok sayıda ancak genelde daha küçük olan ek lifler motor korteksten köken alır:

1. Dev Betz hücrelerinin aksonları geriye, korteksin kendisine kısa kollateraller gönderir. Betz hücreleri deşarj yaptığında bu kollaterallerin, temelde korteksin komşu bölgelerini baskıladığına, bu şekilde uyarıcı sinyalin sınırlarını "keskinleştirdiklerine" inanılmaktadır.
2. Büyük bir lif grubu motor korteksten başlayarak *nukleus kaudatusa* ve *putamene* geçer. Bir sonraki bölümde tartışıldığı gibi, buradan esas olarak vücut duruşuna ait kas kasılmalarını kontrol etmek için çeşitli nöronlar aracılığıyla beyin sapına uzanan ek yollar çıkar.
3. Orta sayıda motor lif, orta beyinde *kırmızı çekirdeklere* gelir. Bu çekirdeklerden ayrılan ek lifler *rubrospinal yolla* omuriliğe iner.
4. Orta sayıda motor lif beyin sapının *vestibüler çekirdeklerine* ve *retiküler maddesine* doğru yol değiştirir. Buradan kalkan sinyaller *vestibülospinal* ve *retikülospinal yollarla* omuriliğe, *vestibüloserebellar* ve *retikülöserebellar yollarla* da serebelluma gider.
5. Pek çok sayıda motor lif pons çekirdeklerinde sinaps yapar. Buradan kaynaklanan *pontoserebellar lifler*, sinyalleri serebellum yarı kürelerine taşır.
6. Kollateraller *inferiyor olivar çekirdeklerde* de sonlanır ve buradan çıkan sekonder *olivoserebellar lifler* serebellumun birçok alanına sinyal taşır.

Böylece, bir motor aktivite oluşturmak üzere omuriliğe bir sinyal iletildiği zaman, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve serebellum da kortikospinal sistemden güçlü motor sinyaller alır.

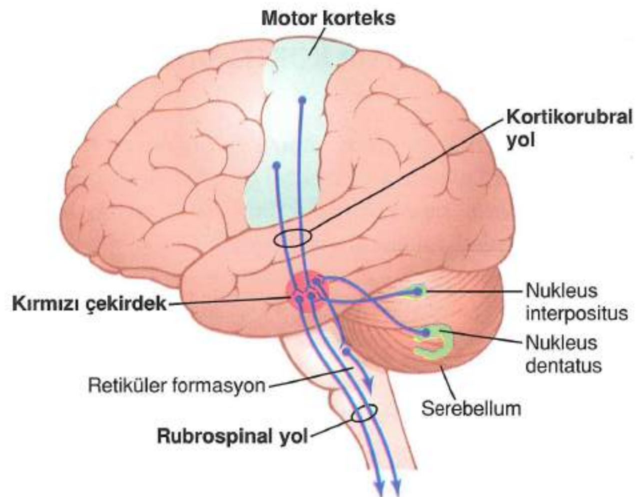
Motor Kortekse Gelen Duyu Lifi Yolları

Motor korteksin işlevleri başlıca somatik duysal sistemler fakat daha az olarak da işitme ve görme gibi diğer duyu sistemleri tarafından kontrol edilir. Bu kaynaklardan duysal bilgi gelir gelmez motor korteks, motor faaliyetin uygun akışını başlatmak için serebellum ve bazal gangliyonlar ile işbirliği yapar. Motor kortekse gelen lif yollarının daha önemli olanları aşağıda sıralanmıştır:

1. Serebral korteksin komşu bölgelerinden, özellikle (a) paryetal korteksin somatik duysal alanlarından, (b) motor korteksin önündeki frontal kortekse komşu alanlardan ve (c) işitme ve görme kortekslerinden gelen subkortikal lifler.
2. Karşı beyin yarımküresinden korpus kallosum yoluyla gelen subkortikal lifler. Bu lifler, beyinin iki tarafında birbirinin karşılığı olan korteks alanlarını bağlar.
3. Doğrudan talamusun ventrobazal kompleksinden kortekse ulaşan somatik duysal lifler. Bunlar, başlıca derinin dokunma sinyalleriyle, kas ve eklem sinyallerini vücudun periferinden taşır.
4. Serebellum ile bazal gangliyonlardan gelen sinyallerin de ulaştığı, talamusun ventrolateral ve ventroanteriyor çekirdeklerinden gelen yollar. Bu yollar motor korteks, bazal gangliyon ve serebellumun motor kontrol işlevleri arasındaki koordinasyonu sağlamak için gerekli olan sinyalleri taşırlar.
5. Talamusun intralaminar çekirdeklerinden gelen lifler. Bu lifler, beyin korteksinin diğer bölgelerinin çoğunda da olduğu gibi, motor korteksin genel uyarılabilme düzeyini kontrol ederler.

KIRMIZI ÇEKİRDEK KORTİKAL SİNYALLERİ OMURİLİĞE İLETEN ALTERNATİF BİR YOL OLARAK GÖREV YAPAR

Mezensefalonda bulunan *kırmızı çekirdek* kortikospinal yol ile yakın ilişki içinde görev yapar. **Şekil 56-5**'te görüldüğü gibi, bu çekirdek *kortikorubral yol* aracılığıyla primer



Şekil 56-5. Motor kontrolde kortikorubrospinal yol ve serebellumla ilişkisi.

motor korteksten çok sayıda doğrudan lif aldığı gibi, kortikospinal yolun mezensefalondan geçerken dallanan liflerini de alır. Bu lifler, kırmızı çekirdeğin alt kısmında bulunan ve motor korteksteki Betz hücrelerine benzeyen büyük nöronları içeren *magnoselüler* bölümde sinaps yaparlar. Bu büyük nöronlar alt beyin sapında karşı tarafa geçer ve omuriliğin lateral kolonlarında kortikospinal yola hemen komşu ve önünde bir rota izleyen *rubrospinal yolu* oluştururlar.

Rubrospinal liflerin çoğunluğu kortikospinal liflerle birlikte gri maddenin orta bölgelerindeki aranöronlar üzerinde sonlanırken, bir bölümü bazı kortikospinal liflerle birlikte doğrudan ön motor nöronlar üzerinde sonlanırlar. Kırmızı çekirdek, motor korteks ve serebellum arasındaki bağlantıya benzer şekilde serebellum ile yakın ilişkidedir.

Kortikorubrospinal Sistemin İşlevi. Kırmızı çekirdeğin magnoselüler kısmında motor kortekste olduğu gibi vücut kaslarının hepsi somatografik olarak temsil edilir. Bu yüzden kırmızı çekirdeğin bu bölümünde bir noktanın uyarılması ya tek bir kasın ya da küçük bir kas grubunun kasılmasına yol açar. Ancak farklı kasların temsilindeki hassaslık motor kortekste olduğundan çok daha az gelişmiştir. Bu durum özellikle nispeten daha küçük kırmızı çekirdeğe sahip olan insanlarda geçerlidir.

Kortikorubrospinal yol, nisbeten farklı sinyalleri motor korteksten omuriliğe ileten yardımcı bir yol olarak görev yapar. Kortikorubrospinal yola hasar vermeden kortikospinal lifler tahrip edildiğinde, el ve parmakların hassas kontrolü için gerekli hareketler hariç, farklı hareketler yine de yapılabilir. Kortikorubrospinal yol da kesildiğinde yapılamayan el bileği hareketleri yapılabilir.

Bu nedenle, kırmızı çekirdekten omuriliğe giden yol kortikospinal sistemle ilişkilidir. Ayrıca rubrospinal yol kortikospinal yol boyunca omuriliğin lateral kolonlarında uzanarak, ekstremitelerin daha uç kaslarını kontrol eden motor nöron ve aranöronlarda sonlanır. Bu nedenle kortikospinal ve rubrospinal yolun ikisine birlikte *omuriliğin lateral motor sistemi* denir. Bunun aksine, vestibüloretikülospinal sistem omuriliğin temel olarak medyalinde bulunur ve bu bölümde daha sonra tartışıldığı gibi *omuriliğin medyal motor sistemi* olarak adlandırılır.

"Ekstrapiramidal" Sistem

Ekstrapiramidal motor sistem terimi, motor kontrole katkıda bulunan ve doğrudan kortikospinal-piramidal sistemin bir elemanı olmayan, beyin ve beyin sapının bütün bölümlerini belirtmek için klinikte yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bu sistem bazal gangliyonlar, beyin sapının retiküler formasyonu, vestibüler çekirdekler ve sıklıkla kırmızı çekirdeklerden geçen yolları içerir. Bu gruba dahil edilmiş tüm motor kontrol alanlarının farklılıkları göz önünde tutulursa, bir bütün olarak ekstrapiramidal sistemin özgül nörofizyolojik işlevlerinden söz etmek güçtür. Gerçekten de, piramidal ve ekstrapiramidal sistemler arasında hareketi kontrol etmek için karşılıklı etkileşim ve yoğun bağlantılar vardır. Bu sebeple, "ekstrapiramidal" terimi fizyolojik açıdan olduğu gibi klinik olarak da giderek daha az kullanılmaktadır.

OMURİLİĞİN MOTOR KONTROL ALANLARININ PRİMER MOTOR KORTEKS VE KIRMIZI ÇEKİRDEK TARAFINDAN UYARILMASI

Nöronların Motor Kortekste Dikey Kolonlar Şeklinde Düzenlenmesi. Bölüm 48 ve 52'de somatik duyu korteksi ve görme korteksindeki *hücrelerin dikey kolonlar şeklinde* organize olduğu açıklanmıştı. Aynı şekilde, motor korteks hücreleri de herbirinde binlerce nöron olacak şekilde, milimetrenin kesri çapındaki dikey kolonlar halinde organize olmuştur.

Bir ünite gibi çalışan her hücre kolonu, bazen tek bir kası, genelde ise sinerjistik bir kas grubunu uyarır. Ayrıca, her kolon neredeyse bütün beyin korteksinde olduğu gibi altı ayrı hücre tabakası içerir. Kortikospinal liflerin çıktığı piramidal hücreler korteksin yüzeyinden itibaren 5. tabakada bulunurken, hücre kolonuna sinyal girişi 2. ile 4. tabakalar boyunca olur. Altıncı tabakadan, daha çok beyin korteksinin diğer bölgeleriyle haberleşen lifler çıkar.

Her Nöron Kolonunun İşlevi. Her kolonun nöronları, kolonun çıkış cevabını tespit etmek için çeşitli giriş kaynaklarından gelen bilgileri kullanan bir entegratif işlem sistemi gibi çalışır. Buna ek olarak, her kolon aynı kasa veya sinerjistik kaslara giden çok sayıda piramidal lifi eşzamanlı olarak uyaran bir amplifikatör gibi görev yapabilir. Bu yetenek önemlidir; çünkü tek bir piramidal hücrenin uyarılması bir kası nadiren uyarabilir. Kas kasılmasını sağlamak için genellikle 50-100 piramidal hücrenin eşzamanlı olarak veya hızla ardarda uyarılması gerekmektedir.

Piramidal Nöronlarla İletilen Dinamik ve Statik Sinyaller. Hızlı bir başlangıç kasılmasına neden olmak için bir kasa önce güçlü bir sinyal gönderilirse daha sonra çok zayıf bir sinyal bile kasılmayı uzun süre devam ettirebilir. Kas kasılmasına neden olacak uyarı genellikle bu şekilde sağlanmaktadır. Bunu yapmak için, her hücre kolonu iki ayrı piramidal hücre topluluğunu uyarır; bunlardan birine *dinamik nöronlar,* diğerine *statik nöronlar* denir. Dinamik nöronların, kasılmanın başlangıcında kısa bir süre için aşırı şekilde yüksek hızda uyarılması

başlangıçtaki hızlı *güç gelişmesine* neden olur. Daha sonra statik nöronlar çok daha yavaş deşarj yapar; fakat kasılma devam ettikçe kasılma *gücünün korunması* için statik nöronlar sürekli olarak bu yavaş deşarj hızını sürdürürler.

Kırmızı çekirdeğin nöronları da benzer dinamik ve statik özellikler gösterirler; fakat kırmızı çekirdekte dinamik nöronların, primer motor kortekste ise statik nöronların oranı daha fazladır. Bu dağılım belki de kırmızı çekirdeğin serebellumla sıkı işbirliği içinde bulunması ve gelecek bölümde açıklandığı gibi, serebellumun kas kasılmasının hızlı bir şekilde başlatılmasında önemli bir rol oynamasıyla yakından ilgilidir.

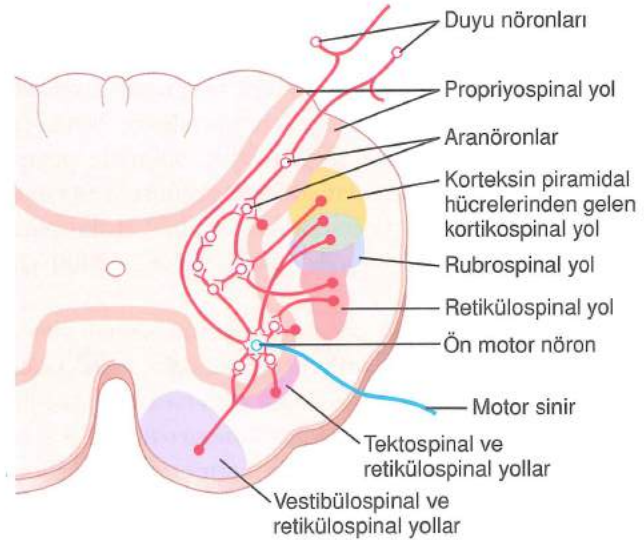
Motor Kortekse Gelen Somatik Duysal Geribildirim, Kas Kasılmasının Hassaslığını Kontrol Etmeye Yardım Eder

Motor korteksten gelen sinir sinyalleri bir kasta kasılmaya sebep olduğunda, vücudun uyarılan bölgesinden dönen somatik duysal sinyaller harekete neden olan motor korteks nöronlarına geri gelir. Bu somatik duysal sinyallerin çoğu (1) kas iğciklerinden, (2) kas tendonlarının tendon organlarından veya (3) kasları örten derideki dokunma reseptörlerinden kaynaklanır. Somatik sinyaller sıklıkla bir pozitif geribildirimle şu şekillerde kas kasılmasının şiddetlenmesine yol açar: Kas iğciklerinde, eğer iğciğin fuzimotor kas lifleri büyük iskelet kası liflerinden daha fazla kasılırsa, iğciklerin merkezi bölümleri gerilir ve böylece uyarılır. Bu iğciklerden kalkan sinyaller motor korteksteki piramidal hücrelere büyük kas liflerinin yeterince kasılmadığını bildirir. Piramidal hücreler de kası daha fazla uyararak kasa iğciklerinin kasılmasına yetişmesi için yardım ederler. Dokunma reseptörlerinde ise, elle tutulan bir cismin parmaklara baskı yapması gibi, eğer kas kasılması bir cismin deriye baskı yapmasına sebep oluyorsa, dokunma reseptörlerinden kalkan sinyaller, eğer gerekliyse kasın daha fazla uyarılmasına ve sonuçta, kas kasılmasını artırarak elin daha sıkı kavramasına sebep olur.

Spinal Motor Nöronların Uyarılması

Şekil 56-6, bir omurilik segmentinin enine kesitinde, (1) beyinden omuriliğe gelen çok sayıdaki motor ve duysal motor kontrol yolları ve (2) ön boynuz gri maddesinin ortasındaki temsili bir ön motor nöronu göstermektedir. Kortikospinal ve rubrospinal yollar lateral beyaz kolonların dorsal kısmında bulunur. Bu yollardaki lifler başlıca omurilik gri maddesinin orta bölgesindeki aranöronlar üzerinde sonlanır.

Ellerin ve parmakların temsil edildiği omuriliğin servikal bölgesindeki genişlemiş alanda hem kortikospinal hem de rubrospinal liflerin çoğu doğrudan ön motor nöronlarda sonlanır ve böylece kas kasılmasını başlatmak için beyinden gelen doğrudan bir yolu oluştururlar. Bu mekanizma el, parmak ve başparmak hareketlerinin hassas bir şekilde kontrol edilmesi için primer motor kortekste çok ileri derecede temsil edildiği gerçeğiyle uyum içindedir.



Şekil 56-6. Farklı motor kontrol yollarının ön motor nöronlar üzerinde birleşmesi.

Omurilik Merkezlerinin Oluşturduğu Hareket Kalıpları. Bölüm 55'ten hatırlanacağı gibi, omurilik, duysal sinir uyarılmasına yanıt olarak özgül refleks hareket kalıplarına neden olabilir. Bu kalıpların çoğu, beyinden gelen sinyallerle omuriliğin ön motor nöronları uyarıldığı zaman da önemlidir. Örneğin, gerim refleksi her zaman işlevseldir; beyinden başlatılan motor hareketlerin sönmesine yardımcı olur ve belki de en azından iğciklerin intrafuzal liflerinin büyük iskelet kası liflerinden daha fazla kasıldığı durumlarda o kas kasılması için gerekli olan gücün hiç değilse bir kısmını sağlamaya yarar. Böylece kortikospinal lifler tarafından yapılan doğrudan uyarılmaya ilave olarak kasın refleks yoldan "servodestek" uyarılmasını sağlar.

Ayrıca, bir beyin sinyali bir kası uyardığında eşzamanlı olarak antagonist kasa da gevşemesi için zıt bir sinyalin iletilmesi gerekmez; bu ileti antagonist kas çiftlerinin işlevlerini koordine etmek için omurilikte her zaman bulunan *resiprok inervasyon* devresi ile sağlanır.

Son olarak, geriçekme, adımlama ve yürüme, kaşınma ve postüral mekanizmalar gibi diğer omurilik refleks mekanizmaları beyinden gelen "emir" sinyalleriyle aktive edilebilirler. Böylece, beyinden gelen basit sinyaller normal motor aktivitelerimizin birçoğunu (özellikle yürüme ve vücudun farklı postür durumlarını oluşturabilmesi gibi işlevleri) başlatabilir.

Motor Korteks veya Kortikospinal Yoldaki Lezyonların Etkisi—"İnme"

Motor kontrol sistemi "inme" adı verilen ve sık görülen bir bozukluk nedeniyle hasara uğrayabilir. İnmeye ya kan damarının yırtılarak beyin içine kanaması ya da beyini kanla besleyen büyük arterlerden birinin trombozu neden olur. Her iki durumda da korteks veya kortikospinal yolu besleyen kan akımı, nukleus kaudatus ile putamen arasındaki internal kapsülden geçtiği yerde kesilir. Hayvanlarda motor korteksin çeşitli kısımlarının ayrı ayrı çıkarılması ile ilgili deneyler de yapılmıştır.

Primer Motor Korteksin (Piramidal Alan) Çıkarılması. Dev Betz piramidal hücrelerini içeren primer motor korteksin bir bölümünün çıkarılması o bölgede temsil edilen kasların çeşitli derecelerde paralizine yol açar. Daha altta bulunan nukleus kaudatus ile komşu premotor ve tamamlayıcı motor alanlar zedelenmemişse, kaba postür ve ekstremite "fiksasyon" haraketleri hala yapılabildiği halde, *ekstremitelerinin* uç bölümlerinin, özellikle el ve parmakların ince hareketlerinin istemli kontrolü kaybolur. Bu el ve parmak kaslarının kendilerinin artık kasılamadığı anlamına gelmez; fakat *ince hareketleri kontrol becerisinin kaybolduğunu* gösterir. Bu sonuçlardan, piramidal alanın, hassas kontrollü hareketlerin, özellikle el ve parmak hareketlerinin istemli olarak başlatılması için mutlaka gerekli olduğu anlaşılabilir.

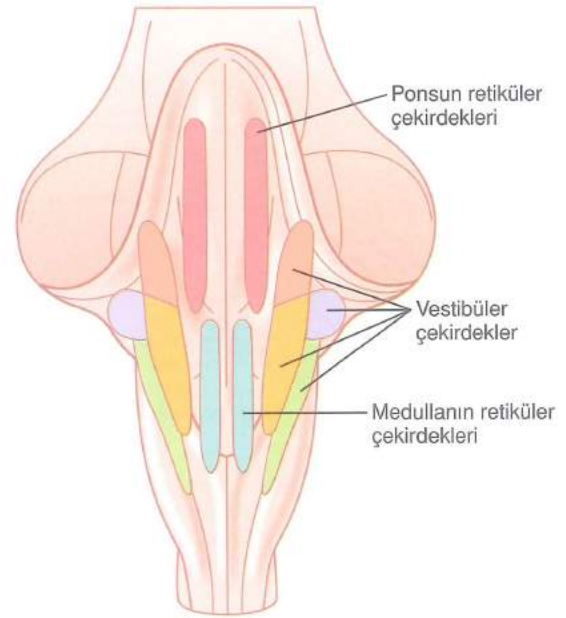
Motor Kortekse Komşu Büyük Alanları Tahrip Eden Lezyonların Neden Olduğu Kas Spastisitesi. Primer motor korteks normalde omuriliğin motor nöronları üzerine devamlı tonik uyarıcı etki gösterir; bu uyarıcı etkinin kalkması *hipotoniye* sebep olur. Motor korteks lezyonlarının çoğunda, bilhassa *inmede*, sadece primer motor korteks değil, bazal gangliyonlar gibi beynin komşu alanları da etkilenir. Bu durumlarda, vücudun karşı tarafındaki (motor yollar çaprazlaşarak karşı tarafa geçtiği için) etkilenen kas alanlarında hemen her zaman *kas spazmı* meydana gelir. Bu spazm temelde motor korteksin piramidal olmayan kısımlarından gelen yardımcı yolların hasarıyla oluşur. Bu yollar normalde vestibüler ve retiküler beyinin sapı motor çekirdeklerini inhibe ederler. Bu çekirdekler inhibisyon durumlarını kaybettiklerinde (yani, "disinhibe" olduklarında) spontan olarak uyarılırlar ve bu bölümde daha sonra geniş olarak tartışılacağı gibi, vücudun ilgili kas bölgelerinde aşırı spastik tonusa neden olurlar. Bu normalde insandaki "inme"ye eşlik eden spastisitedir.

MOTOR İŞLEVİN BEYİN SAPI TARAFINDAN KONTROLÜ

Beyin sapı *medulla, pons ve mezensefalondan* meydana gelmiştir. Beyin sapı bir bakıma omuriliğin kranyal boşluğa doğru uzantısıdır; çünkü bu bölgede bulunan motor ve duysal çekirdekler yüz ve baş bölgeleriyle ilgili duysal ve motor görevleri, tıpkı omuriliğin boynun altındaki bölgeler için yaptığı şekilde yerine getirirler. Fakat diğer bir yönden beyin sapı kendi kendinin yöneticisidir; çünkü aşağıda sıralanan birçok özel düzenleyici görevi yerine getirir:

1. Solunumun kontrolü
2. Kardiyovasküler sistemin kontrolü
3. Gastrointestinal işlevin kısmen kontrolü
4. Vücudun birçok stereotip (tekrarlayıcı) hareketlerinin kontrolü
5. Dengenin kontrolü
6. Göz hareketlerinin kontrolü

Son olarak, beyin sapı daha yüksek sinir merkezlerinden gelen "emir sinyalleri" için bir istasyon gibi görev yapar. Aşağıdaki bölümlerde, beyin sapının tüm vücut hareketi ve dengenin kontrolündeki rolünü tartışacağız. Bu amaçlar için özellikle önemli olanlar, beyin sapının *retiküler ve vestibüler çekirdekleridir*.



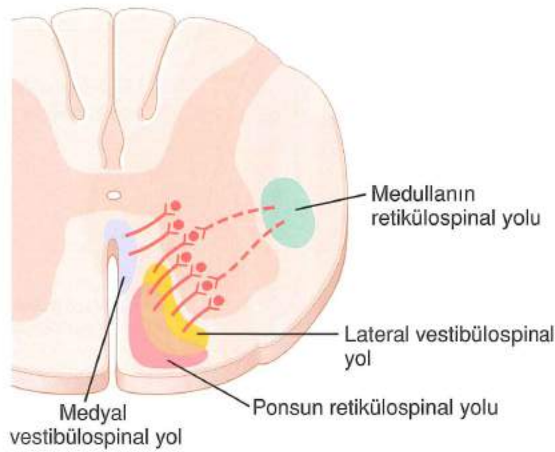
Şekil 56-7. Retiküler ve vestibüler çekirdeklerin beyin sapındaki yerleşimi.

YER ÇEKİMİNE KARŞI VÜCUDUN DESTEKLENMESİ—RETİKÜLER VE VESTİBÜLER ÇEKİRDEKLERİN ROLÜ

Şekil 56-7'de, beyin sapındaki retiküler ve vestibüler çekirdeklerin yerleşimi görülmektedir.

Ponsun ve Medullanın Retiküler Çekirdekleri Arasındaki Eksitatör-İnhibitör Antagonizma

Retiküler çekirdekler iki büyük gruba ayrılır: (1) *ponsun retiküler çekirdekleri*, ponsun hafifçe posteriyor ve lateralinde bulunup mezensefalonun içine uzanır ve (2) *medullanın retiküler çekirdekleri*, orta hatta yakın ventral ve medyal olarak tüm medulla boyunca uzanırlar. Bu iki grup çekirdek esas olarak birbirine karşı antagonistik etki



Şekil 56-8. Vücudun aksiyal kaslarını kontrol eden anteriyor motor nöronları uyarmak (*kesiksiz çizgiler*) veya inhibe etmek (*kesikli çizgiler*) üzere omuriliğe inen vestibülospinal ve retikülospinal yollar.

gösterir; ponstakiler yerçekimine karşı olan kasları uyarır; medulladakiler ise aynı kasları gevşetir.

Ponsun Retiküler Sistemi. **Şekil 56-8**'de görüldüğü gibi, ponsun retiküler çekirdekleri uyarıcı sinyalleri, omuriliğin ön kolonunda bulunan *ponsun retikülospinal yoluyla* omuriliğe iletirler. Bu yolun lifleri, ekstremitelerin ekstensör kasları ile omurga kasları gibi vücudu yerçekimine karşı destekleyen vücudun aksiyal kaslarını uyaran orta ön motor nöronlarda sonlanır.

Ponsun retiküler çekirdekleri yüksek bir doğal uyarılabilirlik gösterir. Buna ek olarak, serebellumun derin çekirdeklerinden ve özellikle vestibüler çekirdeklerden de güçlü uyarıcı sinyaller alırlar. Bu yüzden, ponsun retiküler uyarıcı sistemi, medullanın retiküler sistemi tarafından engellenmediğinde vücudun bütün yerçekimine karşı olan kaslarının güçlü bir şekilde uyarılmasına sebep olur. Öyle ki, dört ayaklı hayvanlar yüksek beyin merkezlerinden herhangi bir sinyal gelmeden yerçekimine karşı vücudu destekleyerek ayakta durma pozisyonunda kalabilirler.

Medullanın Retiküler Sistemi. Öte yandan **Şekil 56-8**'de görüldüğü gibi, medullanın retikülospinal yolu denilen farklı bir yolla *medullanın retiküler çekirdekleri*, aynı yerçekimi karşıtı ön motor nöronlara *inhibitör* sinyaller iletirler. Medullanın retiküler çekirdekleri (1) kortikospinal yoldan, (2) rubrospinal yoldan ve (3) diğer motor yollardan gelen güçlü kollateraller alırlar. Bu yollar normalde, ponsun retiküler sisteminden gelen uyarıcı sinyalleri dengelemek ve normal koşullarda vücuttaki kasların gevşemesini sağlamak amacıyla medullanın retiküler inhibitör sistemini uyarırlar.

Bununla birlikte beyin, pons sistemini uyararak ayakta durmayı sağlamak istediğinde, beyinin yüksek merkezlerinden gelen sinyaller medulla sisteminde "inhibisyonun kalkmasına" sebep olabilir. Bazı başka durumlarda, medullanın retiküler sisteminin uyarılması, vücudun belli kısımlarındaki yer çekimi karşıtı kasları inhibe edebilir ve bu kısımların özgül motor aktiviteleri yapmalarına izin verebilir. Uyarıcı ve inhibitör retiküler çekirdekler kontrol edilebilir bir sistemi oluştururlar. Korteks ve diğer odaklardan gelen sinyallerle düzenlenen bu sistem, yerçekimine karşı koyacak gerekli kas kasılmasını ve ayrıca diğer işlevlerin gereği gibi yapılabilmesi için uygun kas gruplarının inhibisyonunu sağlar.

Yerçekimi Karşıtı Kasları Uyarmada Vestibüler Çekirdeklerin Rolü

Şekil 56-7'de görülen *vestibüler çekirdeklerin* hepsi yerçekimi karşıtı kasları uyarmak için ponsun retiküler çekirdekleriyle birlikte görev yapar. **Şekil 56-8**'de görüldüğü gibi, vestibüler çekirdekler omuriliğin ön kolonlarındaki *lateral ve medyal vestibülospinal yollarla* yerçekimi karşıtı kaslara güçlü uyarıcı sinyalleri taşırlar. Ponsun retiküler sistemi vestibüler çekirdeklerin bu desteği olmadan aksiyal yerçekimi karşıtı kasları uyarma yeteneğini büyük ölçüde kaybeder.

Bununla birlikte, vestibüler çekirdeklerin özgül rolü, dengeyi korumak için *vestibüler aygıttan gelen sinyallere yanıt olarak* farklı yerçekimi karşıtı kaslara giden uyarıcı sinyalleri *seçici olarak* kontrol etmektir. Bunu bölümün sonunda geniş olarak tartışacağız.

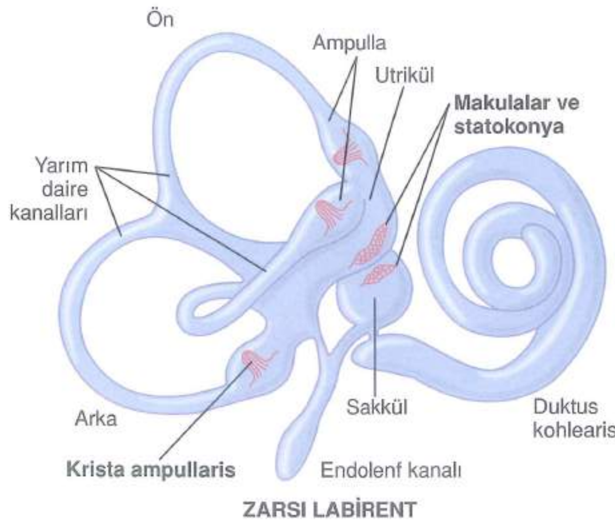
Deserebre Hayvanda Spastik Rijidite Gelişir. Beyin sapı vestibüler sistemin yanısıra ponsun ve medullanın retiküler sistemleri sağlam bırakılarak mezensefalonun orta seviyesinin altından kesildiğinde, hayvanda *deserebrasyon rijiditesi* denilen bir durum gelişir. Bu katılık vücudun bütün kaslarında meydana gelmez; yalnız yerçekimi karşıtı kaslarda, yani boyun ve gövde kasları ile bacak ekstensörlerinde oluşur.

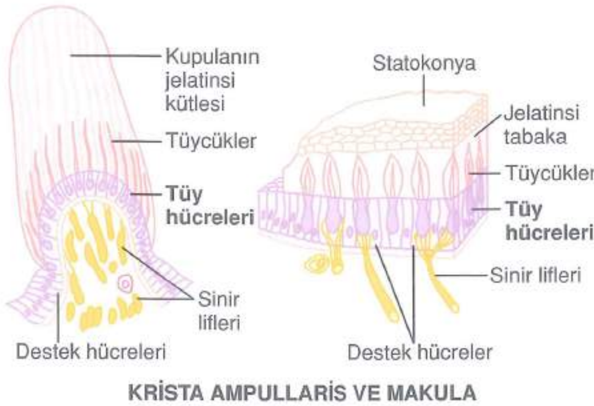
Deserebrasyon rijiditesinin nedeni, normalde beyin korteksi, kırmızı çekirdek ve bazal gangliyonlardan medullanın retiküler çekirdeklerine gelen güçlü girdilerin kesilmesidir. Bunun sonucunda, medullanın retiküler inhibitör sistemi işlevini kaybeder; böylece ponsun uyarıcı sistemi aşırı aktifleşerek rijidite gelişir. Diğer rijidite çeşitlerinin başka nöromotor hastalıklarda, özellikle bazal gangliyonların lezyonlarında meydana geldiğini daha sonra göreceğiz.

VESTİBÜLER DUYULAR VE DENGENİN KORUNMASI

VESTİBÜLER AYGIT

Şekil 56-9'da gösterildiği gibi, vestibüler aygıt denge ile ilgili duyuları algılayan bir duyu organıdır. Bu organ, temporal kemiğin pars petrozusunda kemiksi tüp ve odacıklar sisteminden ibaret *kemiksi labirent* ile, yine bu sistem





Şekil 56-9. Zarsı labirent ve krista ampullaris ile makulanın organizasyonu.



Şekil 56-10. Denge aygıtındaki zarsı labirentin bir tüy hücresi ve vestibüler sinirle yaptığı sinapslar

içinde bulunan ve *zarsı labirent* adı verilen zarsı tüp ve odacıklardan meydana gelmiştir. Zarsı labirent, aygıtın işlevsel bölümüdür.

Şekil 56-9'un üst kısmı zarsı labirenti göstermektedir. Bu labirent esas olarak *kohlea, üç yarım daire kanalı ve utrikül ile sakkül* olarak bilinen iki büyük odacıktan meydana gelmiştir. Bölüm 53'de tartışılan kohlea, işitmenin temel duysal organıdır ve denge ile ilgisi yoktur. Buna karşılık, *yarım daire kanalları ile utrikül ve sakkül*, denge mekanizmasının birbirini tamamlayan parçalarıdırlar.

"Makulalar"—Utrikül ve Sakkülün Yer Çekimine Göre Başın Duruşunu Algılayan Duyu Organları. **Şekil 56-9**'un üst kısmında da görüldüğü gibi, utrikül ve sakkülün iç yüzeyinde, çapı 2 mm'den biraz daha büyük *makula* adı verilen küçük bir duysal alan bulunur. *Utriküldeki makula*, temelde utrikülün alt yüzeyinde *yatay plandadır* ve birey dik durduğu zaman, yerçekiminin yönüne göre başın yönelimini belirlemede önemli bir rol oynar. Öte yandan, *sakküldeki makula dikey düzlemde* yerleşmiştir ve bu nedenle, insan yatar durumdayken başın duruşu ile ilgili uyarıları sağlar.

Her makula, içinde *statokonya* adı verilen birçok küçük kalsiyum karbonat kristalin gömülü bulunduğu jelatinimsi bir tabakayla örtülüdür. Makulada **Şekil 56-10**'da bir tanesi görülen binlerce *tüy hücresi* de vardır; bu tüy hücrelerinden jelatinimsi tabakanın içine kadar silyumlar uzanır. Tüy hücrelerinin tabanı ve yanları *vestibüler sinirin* duysal sinir uçlarıyla sinaps yapar.

Kireçlenmiş statokonyanın *özgül ağırlığı* çevredeki sıvı ve dokularınkinin 2-3 katı kadardır. Bu nedenle, statokonyanın ağırlığı silyumları yerçekimi yönünde eğmektedir.

Tüy Hücrelerinin Yön Duyarlığı-Kinosilyum. **Şekil 56-10**'da gösterildiği gibi, her tüy hücresi *stereosilyumlar* adı verilen 50-70 adet küçük silyum ile büyük bir silyum olan *kinosilyuma* sahiptir. Kinosilyum daima bir uçta bulunur ve stereosilyumlar hücrenin diğer tarafına doğru

gittikçe küçülür. Elektron mikroskobuyla bile hemen hemen görülemeyen ince iplikçik benzeri bağlar, her stereosilyumun ucunu bir sonraki daha uzun stereosilyuma bağlar; sonuncusu da kinosilyuma bağlanır.

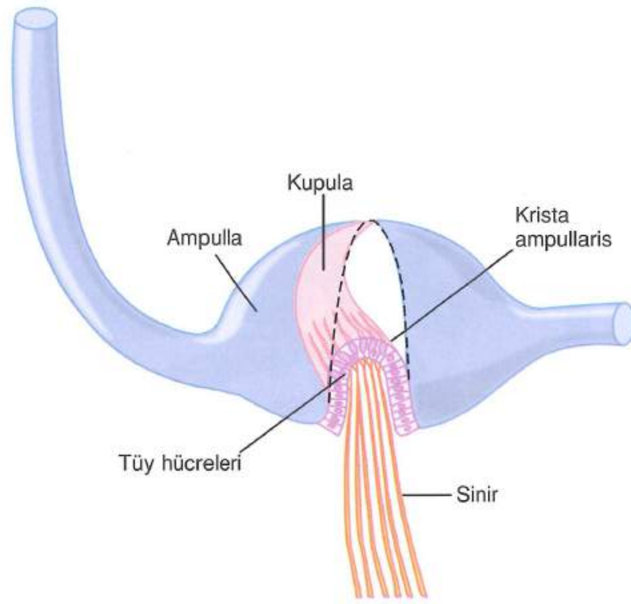
Bu bağlardan dolayı, stereosilyumlar ile kinosilyum birlikte kinosilyum yönünde eğildiği zaman iplikçik şeklindeki bağlar stereosilyumları birbiri ardısıra hücre gövdesinden dışa doğru çeker. Bu olay stereosilyumların tabanının çevresindeki zarda pozitif iyonları geçirecek birkaç yüz sıvı kanalını açar. Böylece, hücreyi çevreleyen endolenften, hücre içine pozitif iyonlar akarak *reseptör zarının depolarizasyonuna* sebep olur. Bunun aksine, silyumlar kümesinin karşı yönde (kinosilyumdan uzaklaşarak) eğilmesi, bağlardaki gerimi azaltır ve bu hareket iyon kanallarını kapatarak *reseptörün hiperpolarizasyonuna* sebep olur.

Normal dinlenme koşullarında, tüy hücrelerinden kaynaklanan sinir lifleri, saniyede yaklaşık 100 kadar iletiyi sürekli taşır. Silyumlar kinosilyuma doğru eğildiğinde ileti trafiği saniyede birkaç yüze kadar artabilir; silyumların zıt yönde eğilmesi ise ileti trafiğini azaltır, sıklıkla tamamen durdurur. Bu nedenle, başın uzaydaki duruşu değiştikçe ve statokonyanın ağırlığı silyumları eğdikçe, beyine dengeyi kontrol etmek üzere uygun sinyaller taşınır.

Her makuladaki farklı tüy hücrelerinin her biri, farklı bir doğrultuda yerleşmiştir. Bunun için bazıları baş öne, bazıları baş arkaya, diğerleri de baş yana doğru eğildiğinde uyarılırlar. Böylece yerçekimi alanı içinde başın her durumu için, makuladan gelen sinir liflerinde farklı bir uyarılma kalıbı oluşur. İşte başın uzaydaki duruşundan beyini haberdar eden bu "kalıp"tır.

Yarımdaire Kanalları. Her vestibül organında *ön (anteriyor), arka (posteriyor)* ve *lateral (horizontal) yarım daire kanalları* denilen üç yarımdaire kanalı uzayın üç düzlemini temsil etmek üzere birbiriyle dik açı oluşturacak şekilde yerleşmişlerdir. Baş öne doğru 30 derece kadar eğildiğinde, lateral yarımdaire kanalları yeryüzüne hemen hemen yatay duruma gelirler. Bu sırada, ön kanallar dikey planda öne ve 45 derece dışa yönelik, arka kanallar da dikey planda fakat *arkaya ve 45 derece dışa yönelik* bulunurlar.

Her yarımdaire kanalının bir ucunda *ampulla* denilen bir genişleme vardır. Kanallar ve ampulla *endolenf* adı verilen visköz bir sıvıyla doludur. Kanalların birinden ampullaya akan bu sıvı ampullanın duyu organını şu şekilde uyarır: **Şekil 56-11,** her ampullada *krista ampullaris* adı verilen küçük bir çıkıntıyı göstermektedir. Bu kristanın tepesinde *kupula* adı verilen jelatinimsi bir kütle bulunur. Baş herhangi bir yöne dönmeye başladığında, bir veya daha çok yarımdaire kanalındaki sıvının eylemsizliği, yarımdaire kanalı başla birlikte dönerken sıvının hareketsiz kalmasına sebep olur. Bu, sıvının kanaldan ampullaya akmasına ve **Şekil 56-11**'de renkli olarak gösterildiği gibi, kupulanın bir tarafa eğilmesine yol açar. Başın aksi yöne dönmesi kupulanın zıt yöne eğilmesine neden olur.



Şekil 56-11. Dönmenin başlangıcında kapulanın ve içindeki tüycüklerin hareketi.

Kupulanın içinde krista ampullaris boyunca yerleşmiş tüy hücrelerinden çıkan yüzlerce silyum vardır. Bütün bu tüy hücrelerinin kinosilyumları kupulanın aynı tarafına doğru yönelmiştir ve kupulanın bu yöne eğilmesi tüy hücrelerini depolarize ederken karşı yöne eğilmesi hiperpolarize eder. Tüy hücrelerinden, *vestibüler sinir* yoluyla, uzayın üç düzleminde başın dönüş hızı ve yönündeki değişmeler hakkında merkezi sinir sistemini haberdar eden sinyaller gönderilir.

STATİK DENGENİN KORUNMASINDA UTRİKÜL VE SAKKÜLÜN İŞLEVİ

Utrikül ve sakkülün makulalarındaki farklı tüy hücrelerinin çeşitli yönlere yönelmiş olması, başın farklı durumlarında farklı hücrelerin uyarılması açısından özellikle önemlidir. Farklı tüy hücrelerinin uyarılma "kalıplar"ı başın yerçekimine göre durumunu sinir sistemine bildirir. Bunun üzerine, beynin vestibüler, serebellar ve retiküler motor sinir sistemleri duruştan sorumlu uygun kasları uyararak dengeyi korurlar.

Utrikül ve sakkül sisteminin dengeyi koruma işlevi, baş dikeye yakın pozisyonda iken son derece etkindir. Gerçekten de, vücut tam dik durumundan hafifçe

eğildiğinde, insan yarım derecelik bir denge bozukluğunu bile algılayabilir.

Doğrusal İvmenin Utrikülün ve Sakkülün Makulalarıyla Belirlenmesi. Vücut aniden ileriye doğru hamle yaptığında, yani vücut ileriye ivme kazandığında, çevresindeki sıvıdan daha büyük atalete sahip olan statokonya arkaya doğru tüy hücrelerinin silyumlarının üzerine düşer ve sinir merkezlerine dengenin kaybolduğu bilgisi taşınır; birey arkaya doğru düşecekmiş hissine kapılır. Bu duyu otomatik olarak kişinin öne eğilmesine yol açar ve bu ivme nedeniyle statokonyaların arkaya düşme eğilimi, öne eğilme ile dengeleninceye kadar sürer. Bu noktada, sinir sistemi tam denge durumunu algıladığından vücut öne doğru daha fazla eğilmez. Böylece makulalar doğrusal ivmelenme sırasında dengeyi, tamamen statik dengedeki gibi korur.

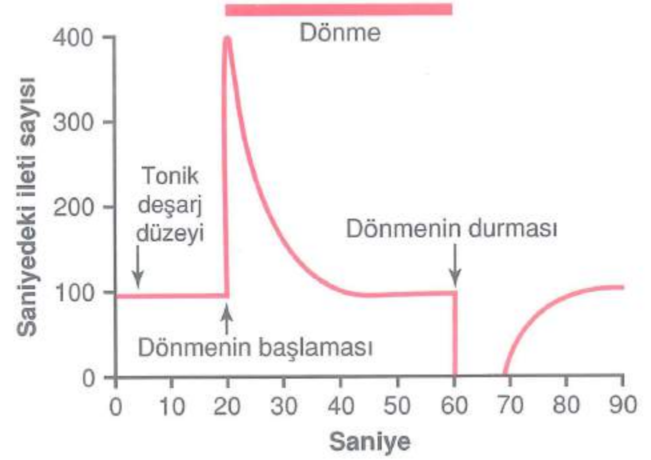
Makulalar *doğrusal hızın* tespitinde görev *yapmazlar*. Koşucular koşmaya başladığında *ivme* nedeniyle arkaya düşmemek için öne doğru çok fazla eğilmelidirler; fakat bir vakum içinde koşuyor olsalardı bir kere koşma hızına erişilince eğilmeye gerek kalmayacaktı. Havanın varlığında koşulduğunda, sadece havanın vücuda olan direnci nedeniyle dengeyi korumak için öne eğilmek gerekir; bu durumda eğilmeye sebep olan makulalar değil, uygun denge düzenlemelerini başlatarak düşmeyi önleyen derideki basınç reseptörlerine havanın yaptığı basınçtır.

YARIMDAİRE KANALLARIYLA BAŞ DÖNÜŞÜNÜN ALGILANMASI

Baş aniden herhangi bir yöne dönmeye başladığında (buna *açısal ivme* denir) yarımdaire kanallarındaki endolenf, eylemsizlik nedeniyle yarımdaire kanallarının hareketine göre geride kalmaya eğilimlidir. Bu, kanalların içinde başın dönüşüne zıt doğrultuda, görece bir sıvı akımına yol açar.

Şekil 56-12, bir deney hayvanı 40 saniye süreyle döndürüldüğünde krista ampullaristeki tek bir tüy hücresinde oluşan tipik deşarj sinyalini göstermektedir. Bu örnekten (1) kupula dinlenme halindeyken bile tüy hücrelerinin saniyede 100 iletilik tonik deşarj yaptığı; (2) hayvan döndürüldüğünde tüylerin bir tarafa eğildiği ve deşarj frekansının çok fazla arttığı ve (3) dönme devam ederken tüy hücrelerindeki fazla deşarjın birkaç saniyede yavaş yavaş dinlenme düzeyine geri döndüğü görülmektedir.

Reseptörün adapte olmasının nedeni, dönmenin ilk birkaç saniyesi içinde yarımdaire kanalındaki sıvı akımının geri direnci ve eğilmiş kupulayı aşıp endolenfin yarımdaire kanalının kendisi kadar hızlı dönmesine yol açmasıdır. Bunu izleyen 5-20 saniye içinde, kupula,



Şekil 56-12. Bir yarımdaire kanalı ilk önce dönmenin başlamasıyla sonra da durmasıyla uyarıldığında bir tüy hücresinin cevabı.

esnekliği nedeniyle yavaşça ampullanın ortasındaki dinlenme durumuna geri döner.

Dönme aniden durduğunda, tamamen zıt etkiler ortaya çıkar; yarımdaire kanalları durduğu halde endolenf dönmeye devam eder. Bu sırada kupula aksi yönde eğilerek tüy hücresi deşarjını tamamen durdurur. Birkaç saniye daha sonra da endolenfin hareketi durur ve kupula giderek dinlenme durumuna geldiğinden, tüy hücresi deşarjı, **Şekil 56-12**'nin sağında görüldüğü gibi normal tonik seviyesine geri döner. Böylece yarımdaire kanalı, baş dönmeye *başladığında* bir polarite sinyali, dönme *durduğu* zaman da zıt bir polarite sinyali iletir.

Dengenin Korunmasında Yarımdaire Kanalının "Önceden Tahmin" İşlevi. Yarımdaire kanalları vücudun ileri, yana veya arkaya doğru dengesini kaybettiğini algılamadığına göre şu soru akla gelebilir: Dengenin korunmasında yarım daire kanallarının görevi nedir? Bu kanalların tüm algıladığı, bireyin başının herhangi bir doğrultuda dönmeye *başladığı* veya *durduğudur*. Bu nedenle, yarım daire kanallarının görevi durağan dengeyi veya doğrusal ivme ya da dönme hareketleri sırasındaki dengeyi korumak değildir. Yine de, yarımdaire kanalları görev yapmazsa birey *hızlı, değişen karmaşık* vücut hareketlerini yapmaya kalkıştığında denge yetersizliği görülür.

Yarımdaire kanallarının işlevi en iyi aşağıdaki örnekle açıklanabilir: Birey hızla ileri doğru koşarken ani olarak bir tarafa dönmeye başlarsa, önceden uygun düzeltme yapılmadıkça *saniyenin bölümleri içinde dengesini kaybeder*. Fakat utrikül ve sakkküldeki makulalar, kişinin denge bozukluğunu ancak ortaya çıktıktan sonra algılar. Öte yandan, yarım daire kanalları bireyin dönmekte olduğunu algılamış olduklarından bu bilgi, ön bir düzeltme *yapılmazsa*, saniyenin kesri içinde bireyin dengesini yitirip düşeceği hakkında merkezi sinir sistemini kolaylıkla uyaracaktır.

Başka bir deyimle, yarımdaire kanal mekanizması dengenin kaybolacağını, denge kaybolmadan önce *tahmin eder* ve böylece denge merkezlerinin uygun önleyici ön düzenlemeler yapmasını sağlar. Bu, bireyin durumu düzeltmeden önce dengeyi korumasına yardım eder.

Serebellumun flokulonodüler loblarının çıkarılması yarımdaire kanallarının sinyallerinin algılanmasını engeller; fakat makula reseptörlerinin sinyallerinin algılanmasını daha az etkiler. Serebellumun, dengede olduğu kadar vücudun diğer hızlı hareketlerinin çoğunda da "tahmin edici" bir organ olarak görev yapması özellikle ilginçtir. Serebellumun bu işlevleri Bölüm 57'de tartışılacaktır.

Gözleri Stabilize Eden Vestibül Mekanizmaları

Bir kişi hareket yönünü ani olarak değiştirdiğinde veya başını yanlara, öne ya da arkaya doğru eğdiğinde bakış yönünü sabit tutan bazı otomatik kontrol mekanizmaları olmasaydı, görüntüyü retinada sabit tutmak olanaksız hale gelirdi. Ayrıca, bakışlar net bir görüntü almaya yetecek bir süre cisme "sabit"lenmezse, görüntünün farkedilme olanağı azalacaktır. Başın aniden her çevrilişinde yarımdaire kanallarından gelen sinyaller, gözlerin başın dönüş yönüne ters yönde ve aynı miktarda dönmesini sağlar. Bunun sebebi Bölüm 52'de tanımlanan, *vestibüler çekirdekler* ile *medyal longitudinal fasikulus* üzerinden *okulomotor çekirdeklere* iletilen reflekslerdir.

Denge ile İlgili Diğer Faktörler

Boyun Propriyoseptörleri. Vestibüler aygıt *sadece başın* hareketlerini ve duruşunu algılar. Bu yüzden, sinir merkezlerinin, başın vücuda göre duruşuyla ilgili bilgiyi de alması gerekir. Bu bilgi, beyin sapının vestibüler ve retiküler çekirdeklerine boyun ve vücuttaki propriyoseptörlerden doğrudan ve serebellum yoluyla dolaylı olarak iletilir.

Dengenin korunması için gereken en önemli propriyoseptif bilgiler *boyundaki eklem reseptörlerinden* taşınır. Boyun bükülüp baş bir tarafa eğildiğinde, boyundaki propriyoseptörlerden gelen uyarılar, vestibüler organın insana denge bozukluğu hissettirmesini önler. Bunu, vestibüler aygıttan gelen sinyallere tamamen zıt sinyaller ileterek yaparlar. Bununla birlikte, *bütün vücut* bir yana eğildiği *zaman*, vestibüler aygıttan gelen sinyaller boyun propriyoseptörlerinden gelen sinyallerin *zıt etkisiyle* karşılaşmaz ve bu durumda kişi tüm vücudun denge durumunda bir değişiklik olacağını algılar.

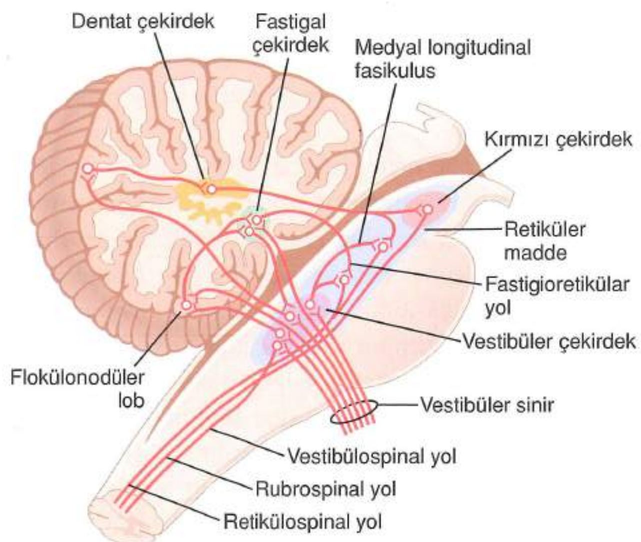
Vücudun Diğer Kısımlarından Gelen Propriyoseptif ve Eksteroseptif Bilgi. Boynun yanısıra vücudun diğer kısımlarından gelen propriyoseptif bilgi de dengenin korunmasında önemlidir. Örneğin, ayak tabanlarından gelen basınç duyuları (1) ağırlığın iki ayağa eşit olarak dağılıp dağılmadığını ve (2) ayaklar üzerindeki ağırlığın daha önde veya daha arkada olup olmadığını bildirir.

Vücut dışında algılanan eksteroseptif bilginin dengenin korunması için özellikle gerekli olduğu bir durum, bireyin koşması sırasında ortaya çıkar. Vücudun ön yüzüne uygulanan hava basıncının sinyalleri, vücuda yerçekimininkinden farklı yönde bir kuvvetin uygulandığını bildirir; sonuç olarak birey buna karşı koymak için öne doğru eğilir.

Dengenin Korunmasında Görsel Bilginin Önemi. Vestibüler organın tahribinden ve vücuttan gelen propriyoseptif bilginin çoğunun kaybından sonra bile, birey dengenin korunması için görsel mekanizmaları hala etkinlikle kullanabilir. Vücudun hafif doğrusal veya dönme şeklindeki hareketi bile retinadaki görüntüyü ani olarak kaydırır ve bu bilgi denge merkezlerine aktarılır. Vestibüler organı tahrip olmuş bazı insanların gözleri açık olduğu ve bütün hareketler yavaşça yapıldığı müddetçe dengeleri neredeyse normaldir. Fakat hareket hızlı yapılır veya gözler kapatılırsa denge hemen kaybolur.

Vestibüler Organın Merkezi Sinir Sistemi ile Sinirsel Bağlantıları

Şekil 56-13, vestibüler sinirin arka beyindeki bağlantılarını göstermektedir. Vestibüler sinir liflerinin çoğu, beyin sapında yaklaşık olarak medulla ile ponsun birleştiği yerde bulunan *vestibüler çekirdeklerde* sonlanır. Fakat bazı lifler sinaps yapmadan doğrudan beyin sapının retiküler çekirdekleri ile serebellumun fastigial, uvular ve flokulonodüler loblarının çekirdeklerine geçerler. Beyin sapı vestibüler çekirdeklerinde sonlanan lifler ikinci sıra nöronlarla sinaps yaptıktan sonra, serebelluma, vestibülospinal yollara, medyal longitudinal fasikulusa ve diğer beyin sapı alanlarına, özellikle retiküler çekirdeklere de lifler yollarlar.



Şekil 56-13. Vestibüler sinirlerin vestibüler çekirdekler üzerinden (*oval büyük pembe alan*) merkezi sinir sisteminin diğer alanları ile bağlantıları.

Denge reflekslerinin primer yolu, vestibüler aygıt tarafından uyarılan vestibüler sinirlerle başlar ve daha sonra hem vestibüler çekirdeklere hem de serebelluma geçer. Bundan sonra sinyaller vestibülospinal ve retikülospinal yollarla omuriliğe gönderildiği gibi beyin sapı retiküler çekirdeklerine de gönderilir. Omuriliğe gelen sinyaller, yerçekimi karşıtı kaslardaki kolaylaştırma ile inhibisyon arasındaki etkileşimi düzenleyerek dengenin otomatik olarak kontrolünü sağlarlar.

Serebellumun *flokulonodüler* lobları, özellikle yarım daire kanallarından gelen durağan denge sinyalleriyle ilgilidir. Gerçekten de, bu lobların tahrip olması, yarım daire kanallarının hasarı sonucu ortaya çıkan klinik semptomların neredeyse aynısına sebep olur. Yani, bu yapılardan herhangi birinin şiddetli hasar görmesi, durağan koşullarda dengeyi önemli ölçüde bozmaz; fakat *hareketi yönündeki hızlı değişimlerde* dinamik dengenin kaybına yol açar. Serebellumun *uvulasının* statik dengenin korunmasında benzer önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Hem vestibüler çekirdeklerden hem de serebellumdan kaynaklanarak *medyal longitudinal fasikulus* yoluyla beyin sapından yukarıya taşınan sinyaller, başın her dönüşünde gözlerin belli bir görsel cisimde sabitlenebilmesi için gözlerin düzeltici hareketlerine neden olur. Yukarıya, beyin korteksine giden sinyaller (ya aynı yolla veya retiküler yollarla), paryetal lobda sylvian fissürünün derinliklerinde, superiyor temporal girusun işitme alanının bulunduğu fissürün karşı tarafında bulunan dengenin primer motor korteks alanında sonlanır. Bu sinyaller vücudun denge durumunun algılanmasına yarar.

Bilinçdışı, Tekrarlayıcı Hareketlerin Kontrolünde Beyin Sapı Çekirdeklerinin İşlevleri

Nadir olarak mezensefalonun üstündeki beyin yapıları bulunmayan, *anensefalik* denilen çocuklar doğar. Bu çocuklardan bazıları aylarca yaşatılmıştır. Bunlar emme, hoşa gitmeyen besinleri ağızdan çıkarma ve parmakları emmek üzere ağıza götürme gibi beslenmeyle ilgili bütün işlevleri yapabilirler. Ayrıca esneyip gerinebilirler. Ağlayabilir, baş ve göz hareketleriyle cisimleri izleyebilirler. Bacaklarının yukarı ön yüzüne basınç uygulandığında, bacaklarını kendilerine çekerek oturur duruma getirirler. İnsandaki tekrarlayıcı motor işlevlerin bir çoğunun beyin sapında entegre edildiği açıktır.

Kaynaklar

Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC: Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. J Physiol 589:825, 2011.

Cullen KE: The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. Front Integr Neurosci 7:108, 2014.

Deans MR: A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. Semin Cell Dev Biol 24:490, 2013.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. Physiology (Bethesda) 23:171, 2008.

Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE: Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. Nat Rev Neurosci 14:429, 2013.

Harrison TC, Murphy TH: Motor maps and the cortical control of movement. Curr Opin Neurobiol 24:88, 2014.

Hicks TP, Onodera S: The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. Prog Neurobiol 96:165, 2012.

Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. Nat Rev Neurosci 10:647, 2009.

Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL: Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. Curr Opin Neurobiol 22:812, 2012.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 9:856, 2008.

Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? J Physiol 586:65, 2008.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R: Broca's region: from action to language. Physiology (Bethesda) 20:60, 2005.

Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position. Ann N Y Acad Sci 1164:155, 2009.

Pleger B, Villringer A: The human somatosensory system: from perception to decision making. Prog Neurobiol 103:76, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol 586:1217, 2008.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception. Nat Rev Neurosci 10:295, 2009.

Shinder ME, Taube JS: Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. Neuroscience 270C:123, 2014.



Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları

Kas aktivitesinin kontrolünde kas kasılmasını uyaran serebral korteks alanlarının yanısıra, beynin iki başka yapısı da normal motor işlev için gereklidir. Bu yapılar *serebellum* ve *bazal gangliyonlardır.* Bu yapılar tek başlarına kas aktivitesini sağlayamazlar. Ancak, motor kontrolle ilgili diğer sistemlerle ilişki kurarak bu görevi yerine getirirler.

Serebellum bir hareketten diğerine hızlı ve düzgün geçişte ve motor aktivitelerin zamanlamasında önemli rol oynar. Ayrıca, agonist ve antagonist kas grupları arasında gerekli etkileşimin düzenlenmesinde ve kas yükü değiştiğinde kas kasılma şiddetinin kontrolünde yardımcı olur.

Bazal gangliyonlar karmaşık kas hareketlerinin planlanmasına ve kontrolüne yardım eder. Bazal gangliyonlar, özgül karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu ardışık hareketlerin arda gelmesini, hareketlerin doğrultusunu ve ardışık hareketlerin oransal şiddetinin düzenlenmesini kontrol ederler, Bu bölüm, motor aktivitenin karmaşık koordinasyonunu sağlayan tüm beyin mekanizmalarını tartışmakta ve serebellum ile bazal gangliyonlara ait görevlerin temel mekanizmalarını açıklamaktadır.

SEREBELLUM VE MOTOR İŞLEVLERİ

Şekil 57-1 ve **57-2**'de gösterilen serebellum, uzun süre beynin *sessiz alanı* olarak adlandırıldı. Çünkü serebellumun elektriksel uyarılması bilinçli bir duyu oluşturmadığı gibi nadiren bir motor harekete sebep olmaktadır. Ancak, serebellumun çıkarılması vücut hareketlerinin önemli ölçüde anormal hale gelmesine sebep olmaktadır. Serebellum, özellikle koşma, daktilo ile yazı yazma, piyano çalma ve hatta konuşma gibi hızlı kas aktivitelerinde yaşamsal bir rol oynar. Beynin bu bölgesinin kaybı, kaslarda paralizi oluşturmasa bile, hemen hemen bütün bu faaliyetlerin eşgüdümünü bozar.

Acaba, serebellum doğrudan kas kasılmalarına yol açmadığı halde nasıl bu kadar önemli olabilir? Bunun yanıtı, serebellumun motor aktivitelerin sırasını belirlemeye yardım etmesi ve ayrıca, beyin korteksi ile beynin diğer kısımlarından çıkan motor sinyallere uyum sağlamaları için motor aktivitelerde düzenleyici ayarlamalar yapması ve onları izlemesidir.

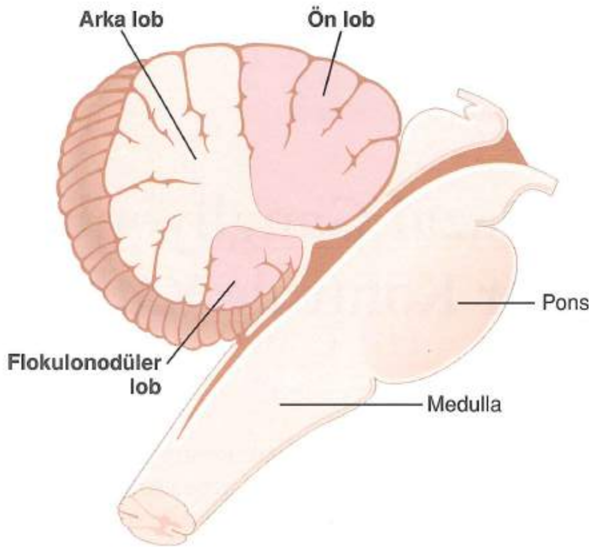
Serebellum beyindeki motor kontrol alanlarından sürekli olarak, kas kasılmalarının istenen sırası hakkında en son bilgileri alır. Ayrıca, sürekli olarak vücudun perifer kısımlarından vücudun her parçasının durumunu, hareket hızını, etkileneceği kuvvetleri v.s. bildiren duysal bilgiler de alır. Serebellum, perifer kaynaklı duysal geribildirimle saptadığı mevcut hareketler ile motor sistemlerde amaçlanan hareketleri *karşılaştırır*. İkisinin birbirine uymadığı durumda, belirli kasların aktivasyon düzeylerini azaltıcı ya da artırıcı düzeltme sinyalleri geriye, motor sisteme gönderilir.

Buna ek olarak, serebellum mevcut hareket henüz devam ederken sonraki ardışık hareketin, saniyenin kesri kadar kısa bir sürede önceden planlanmasında beyin korteksine yardım eder. Böylece, kişinin bir hareketten diğerine yumuşak bir şekilde geçmesine yardımcı olur. Serebellum kendi yaptığı hatalardan da öğrenmektedir. Eğer bir hareket tam istendiği gibi gerçekleşmezse serebellum devresi bir sonrakinde daha güçlü veya daha zayıf hareket yapmayı öğrenir. Bunu yapabilmek için, ilgili serebellum nöronlarının uyarılabilirliğinde değişiklik meydana gelir. Böylece, sonraki kasılmaların amaçlanan hareketlere daha uygun olmaları sağlanır.

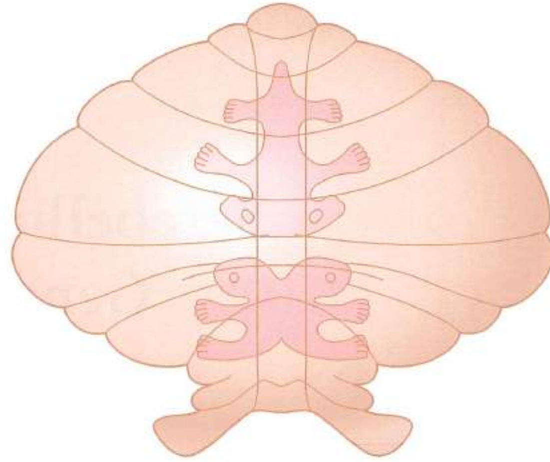
Serebellumun Anatomik ve İşlevsel Alanları

Anatomik olarak serebellum iki derin yarık ile **Şekil 57-1** ve **57-2**'de görüldüğü gibi üç loba ayrılır: (1) *ön (anteriyor) lob,* (2) *arka (posteriyor) lob,* (3) *flokulonodüler lob.* Flokulonodüler lob serebellumun en eski parçasıdır. Bölüm 56'da tartışıldığı gibi burası, vücut dengesini sağlayan vestibüler sistemle birlikte gelişir ve birlikte görev yapar.

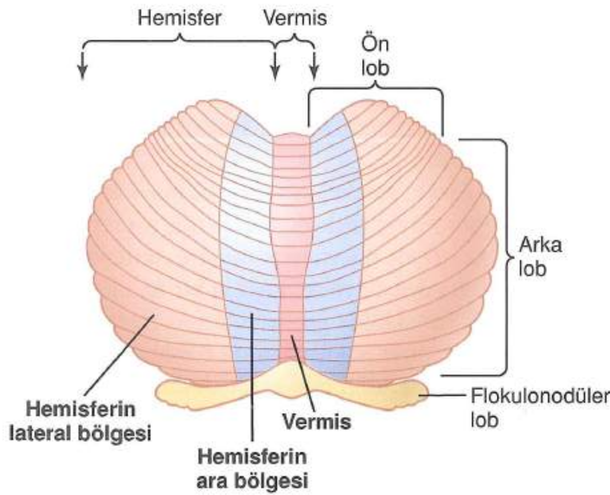
Ön ve Arka Lobların Longitüdinal İşlevsel Bölümleri. Bu loblar işlevsel bakımdan ön ve arka loblar şeklinde değil, **Şekil 57-2**'de görüldüğü gibi uzunlamasına eksen boyunca organize olmuştur. **Şekil 57-2** insan serebellumunun, arka lobun alt ucunun normalde gizlenmiş durumunun aşağıya doğru açılmasından sonra arkadan görünüşünü vermektedir. Serebellumun merkezinde dar bir şeridin, geri kalan bölümlerden derin olmayan oluklarla ayrıldığına dikkat ediniz. Bu bölüme *vermis* adı verilir. Bu alanda *boyun, omuz, kalça ve ak-*



Şekil 57-1. Serebellumun anatomik loblarının yandan görünüşü.



Şekil 57-3. Serebellum korteksinde somatik duysal yansıma alanları.



Şekil 57-2. Serebellumun işlevsel bölümlerin arka aşağıdan görünüşü; yüzeyi düzleştirmek için en alt bölümü dışarı doğru kıvrılmıştır.

siyal kas hareketlerinin serebellum tarafından kontrolünün büyük bir bölümü yer alır.

Vermisin her iki yanında *serebellum hemisferleri* çıkıntı yapmaktadır. Bu hemisferlerin her biri de *ara bölgeye* ve *lateral bölgeye* ayrılmıştır. Hemisferin ara bölgesi, üst ve alt ekstremitelerin uç kısmındaki kasların kontrolü, özellikle el, ayak ve parmak kaslarının kasılmasıyla ilişkilidir. Hemisferin lateral bölgesi, ardışık motor hareketlerin genel planlanmasında beyin korteksine katıldığı için daha dolaylı bir görevi üstlenmiştir. Bu bölge olmaksızın vücudun ince motor aktivitelerinde uygun zamanlama ve sıralama yapılamadığından, hareketler daha sonra bu bölümde tartışılacağı gibi eşgüdümünü kaybeder.

Vermis ve Ara Bölgelerde Vücudun Topografik Temsili. Duyu korteksi, motor korteks, bazal gangliyonlar, kırmızı çekirdek ve retiküler formasyonda vücudun farklı kısımları topografik olarak temsil edilmiştir. Aynı durum serebellumun vermis ve ara bölgeleri için de doğrudur. **Şekil 57-3**, bu iki temsili göstermektedir. Vücudun eksenindeki bölgelerin serebellumun vermis kısmında, ekstremiteler ile yüz kısmının ise ara bölgelerde temsil edildiğine dikkat ediniz. Bu topografik temsil alanlarının her biri kendileriyle ilgili vücut kısımlarından ve beyin sapı ile korteksteki uygun topografik motor alanlarından aferent sinyaller alır. Aynı şekilde buralardan da motor korteks, kırmızı çekirdek ve retiküler formasyonunun benzer topografik temsil alanlarına sinyaller gönderilir.

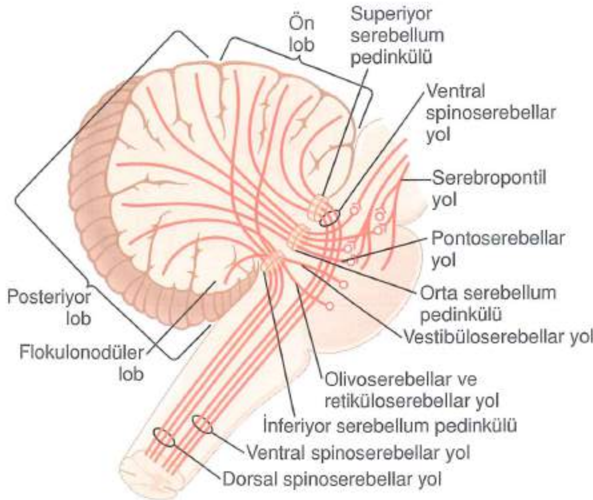
Ancak, serebellumun geniş lateral bölümlerinde vücut topografik olarak temsil *edilmez*. Serebellumun bu alanları tamamen ve yalnızca serebral korteksten, özellikle de paryetal korteksin somatik duyu ve diğer duyu asosiyasyon alanları ile frontal korteksin premotor alanlarından giriş sinyallerini alırlar. Serebral korteks ile olan bu bağlantı sayesinde serebellum hemisferlerinin lateral kısımları, saniyenin kesri içinde gerçekleşen ardışık *hızlı* kas aktivitesinin planlama ve eşgüdümlenmesinde önemli rol oynar.

Serebellumun Nöron Devresi

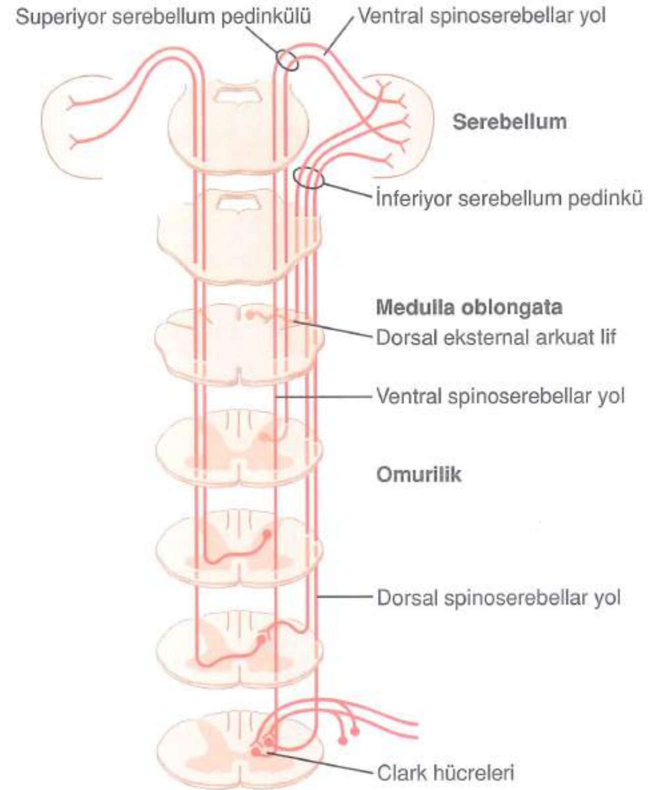
İnsan serebellum korteksi **Şekil 57-2** ve **57-3**'de gösterildiği gibi gerçekte 17 cm genişlikte, 120 cm uzunlukta enine kıvrımların yer aldığı geniş kıvrılmış bir tabakadan ibarettir. Her bir enine kıvrıma *folyum* adı verilir. Serebellum korteksinin kıvrımtılı kütlesinin derininde ve altında *derin serebellum çekirdekleri* yer alır.

Serebelluma Gelen Yollar

Beynin Diğer Bölgelerinden Gelen Aferent Yollar. Serebellumun ana giriş yolları **Şekil 57-4**'de gösterilmektedir. Yoğun ve önemli bir giriş yolu *kortikopontoserebellum yoldur.* Bu yol *motor korteks, premotor korteks* ve *somatik duysal kor-*



Şekil 57-4. Serebelluma gelen başlıca *aferent* yollar.



Şekil 57-5. Spinoserebellar yollar.

teksten kaynaklanarak *ponstaki çekirdekler* ve *pontoserebellum yolları* üzerinden geçerek serebellumun karşı hemisferinin çoğunlukla yan bölgelerine gelir.

Buna ek olarak, beyin sapının her iki tarafından kaynaklanan önemli aferent yollar vardır. Bunlar, (1) yaygın *olivoserebellar yol:* Bu yol inferiyor olivaristen serebellumun tüm bölgelerine geçer ve *omurilik, yaygın retiküler formasyon alanları, bazal gangliyonlar* ve *motor korteksten* gelen liflerle uyarılırlar. (2) *vestibüloserebellar lifler;* bu liflerin bir bölümü doğrudan vestibüler çekirdeklerden, bir bölümü de vestibüler aygıttan kaynaklanır ve hemen hemen hepsi serebellumun *flokülonodüler lobu* ve *nukleus fastigii*'de sonlanırlar. (3) *retiküloserebellar lifler,* retiküler formasyonun çeşitli bölümlerinden kaynaklanarak serebellumun orta hattaki alanlarında (başlıca vermis) sonlanır.

Periferden Gelen Aferent Yollar. Serebellum aynı zamanda vücudun perifer bölümlerinden, omurilikte ikisi arkada, ikisi de önde olmak üzere yerleşen her iki tarafta dört ayrı yolla önemli duysal sinyalleri doğrudan alır. Bu yollardan en önemli ikisi, **Şekil 57-5**'de gösterilmektedir. Bu iki yol, *dorsal spinoserebellar yol* ve *ventral spinoserebellar yoldur.* Dorsal yol serebelluma inferiyor serebellum pedinkülü yoluyla girer ve kaynaklandığı taraftaki serebellumun vermis ve ara bölgelerinde sonlanırlar. Ventral yol superiyor serebellum pedinkülü yoluyla serebelluma girer ama serebellumun her iki tarafında sonlanır.

Dorsal spinoserebellar yollar içinde iletilen sinyaller, başlıca kas iğciklerinden, daha küçük ölçüde de bütün vücuttaki Golgi tendon organları, derideki büyük dokunma reseptörleri ve eklem reseptörleri gibi somatik reseptörlerden gelir. Bütün bu sinyaller sürekli olarak serebelluma (1) kas kasılması, (2) kas tendonlarındaki gerim derecesi, (3) vücudun çeşitli kısımlarının durumu ve hareket hızları ve (4) vücut yüzeyine etkili olan kuvvetler hakkında bilgi verir.

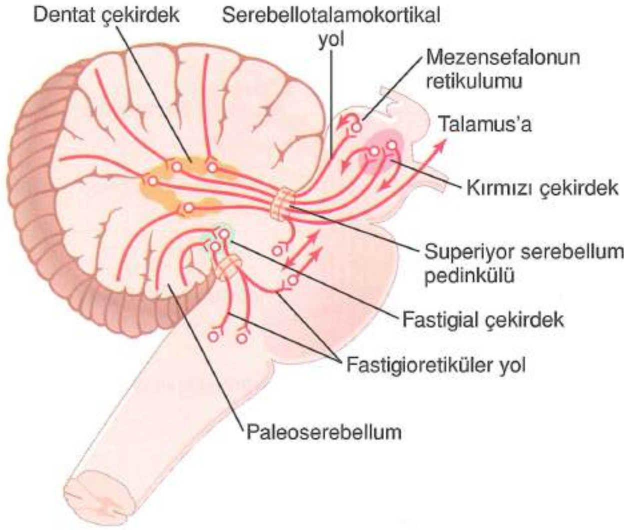
Ventral spinoserebellar yollar periferik reseptörlerden daha az bilgi alır. Bunlar esas olarak, (1) rubrospinal ve kortikospinal yollarla beyinden ve (2) omurilik içindeki motor kalıp üreticilerinden gelen, omuriliğin ön boynuzuna ulaşan motor sinyallerle uyarılırlar. Böylece, bu ventral lif yolu serebelluma, ön boynuzlara gelen motor sinyalin ne olduğunu bildirir. Bu geribildirime ön boynuz motor uyarının *eferent kopyası* adı verilir.

Spinoserebellar yollar, impulsları saniyede 120 metre gibi büyük bir hızla iletebilir; bu bütün merkezi sinir sistemindeki en hızlı ileti sistemini oluşturur. Bu son derece hızlı ileti, serebellumun periferik kas hareketlerindeki değişimleri anında öğrenmesi bakımından önemlidir.

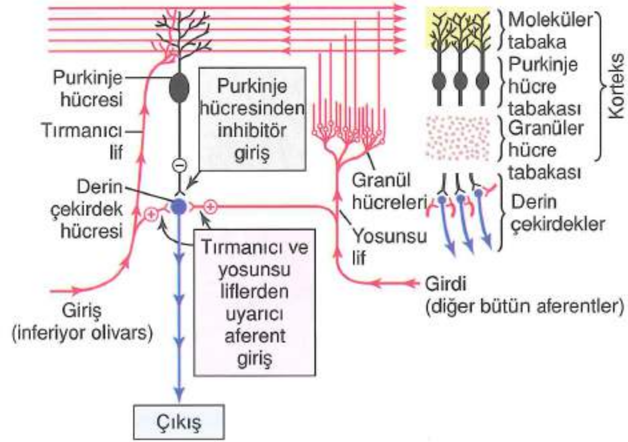
Spinoserebellum yollarıyla taşınan sinyallere ek olarak, periferden sinyaller omuriliğin arka kolonları yoluyla, medullanın dorsal kolon çekirdeklerine ve buradan da serebelluma aktarılırlar. Benzer şekilde, omurilikten gelen sinyaller *spinoretiküler yollarla* beyin sapının retiküler formasyonuna ve *spinoolivar yolla* inferiyor olivar çekirdeğe taşınırlar. Sonra sinyaller bu alanlardan serebelluma aktarılırlar. Böylece, serebellum bilinç dışı çalıştığı halde, vücudun bütün kısımlarının hareketi ve durumu hakkında sürekli olarak bilgi toplar.

Serebellumdan Çıkış Sinyalleri

Serebellumun Derin Çekirdekleri ve Eferent Yollar. Serebellumun kütlesi içinde üç adet *derin serebellum çekirdeği* bulunur. Bunlar *dentat çekirdek, interpose (ara çekirdek) ve nukleus fastigii'dir.* (Flokulonodüler lobun korteksi ile doğrudan bağ-



Şekil 57-6. Serebellumdan çıkan başlıca *eferent* yollar.



Şekil 57-7. Şeklin solunda, serebellumun temel nöron devresi görülmektedir. Uyarıcı nöronlar kırmızı, Purkinje hücresi (inhibitör nöron) siyah renkte gösterilmiştir. Şeklin sağ kısmında, serebellumun derin çekirdeklerinin üç tabakalı serebellum korteksine göre yerleşimi görülmektedir.

lantıları olması nedeniyle medulladaki *vestibüler çekirdekler* bir anlamda derin çekirdekler gibi görev yaparlar.) Bütün bu derin çekirdekler iki kaynaktan sinyal alırlar: (1) Serebellum korteksi ve (2) serebelluma gelen derin duysal aferent yollar.

Serebelluma gelen her sinyal ayrılarak iki doğrultuda ilerler: (1) doğrudan derin serebellum çekirdeklerinden birine ve (2) derin çekirdeğin üzerinde bulunan serebellum korteksinin ilgili alanına. Bunu izleyerek saniyenin bir kesri kadar süre sonra, serebellum korteksi *inhibitör* bir çıkış sinyalini derin çekirdeğe gönderir. Böylece serebelluma gelen bütün giriş sinyalleri derin çekirdeklerde, uyarıcı bir sinyal ve saniyenin bir kesri içinde bunu izleyen inhibitör bir sinyalle sonlanır. Derin çıkış sinyali beynin diğer bölümlerine dağılmak üzere derin çekirdeklerden serebellumu terkeder.

Serebellumdan çıkan başlıca eferent yolların genel planı **Şekil 57-6**'da gösterilmektedir. Bu yollar:

1. Serebellumun *orta hattaki yapılarından (vermis)* kaynaklanarak *fastigial çekirdeklerden* geçip *beyin sapındaki medulla* ve *pons bölgelerine* varan bir yol. Bu devre, denge aygıtı ve vestibüler çekirdekler ile yakın ilişki içinde vücudun dengesini kontrol eder. Aynı zamanda beyin sapındaki retiküler formasyonla da iş birliği yaparak vücudun durumuyla ilgili davranışların kontrolünde görev alır. Bu konu Bölüm 56'da denge ile ilgili olarak ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.
2. Serebellum hemisferinin (1) ara bölgesinden kaynaklanıp (2) interpose çekirdeğe geçerek oradan (3) talamusun ventroanteriyor ve ventrolateral çekirdeklerine, (4) serebral kortekse, (5) talamusun orta çizgideki birçok yapılarına ve oradan da (6) bazal gangliyonlara ve (7) beyin sapının üst bölgesindeki retiküler formasyon ve nukleus ruber'e gelen bir yol. Bu karmaşık devre, başlıca ekstremitelerin perifer bölümlerindeki, özellikle eller, el parmakları ve başparmaktaki agonist ve antagonist kasların birbirine zıt kasılmalarının eşgüdümlenmesine yardımcı olur.
3. Serebellum hemisferinin lateral bölgesinin korteksinden başlayan ve nukleus dentatusa, oradan da talamusun ventrolateral ve ventroanteriyor çekirdeklerinden geçerek sonunda serebral kortekse gelen yol. Bu yol beyin korteksi tarafından başlatılan ardışık motor aktivitelerin eşgüdümlenmesine yardımcı olmada önemli rol oynar.

Serebellum Korteksinin İşlevsel Birimi—Purkinje Hücresi ve Derin Çekirdek Hücreleri

Serebellumda 30 milyona yakın, hemen hemen aynı görevi yapan işlevsel birim vardır. Bunlardan biri **Şekil 57-7**'de solda gösterilmektedir. Bu işlevsel birim, serebellum korteksinde çok büyük *Purkinje hücresi* ile bunun karşılığı olan bir *derin çekirdek hücresini* kapsar.

Şekil 57-7'de sağ ve üstte gösterildiği gibi serebellum korteksi, *moleküler tabaka, Purkinje hücre tabakası ve granüler tabaka* olmak üzere üç tabakadan oluşur. Bu tabakaların altındaki serebellum kütlesinin içinde, çıkış sinyalini sinir sisteminin diğer bölgelerine gönderen derin çekirdekler bulunur.

İşlevsel Birimin Nöron Devresi. **Şekil 57-7**'nin sol yarısında serebellumda küçük değişimlerle 30 milyon kez yinelenen işlevsel birimin nöron devresi görülmektedir. İşlevsel birimin çıkışı bir *derin çekirdek hücresinden* olur. Bu hücre sürekli olarak hem uyarıcı hem de inhibitör etkiler altındadır. Uyarıcı etkiler, beyin veya periferden serebelluma giren aferent lifler ile doğrudan bağlantılardan kaynaklanır. İnhibitör etki ise tümüyle serebellum korteksindeki Purkinje hücresinden kaynaklanır.

Serebelluma gelen aferent girişler başlıca iki tiptir. Bunlar *tırmanıcı lifler* ve *yosunsu lifler* olarak adlandırılır.

Tırmanıcı liflerin *tümü medulladaki inferiyor oliv*dan kaynaklanır. Yaklaşık 5 ile 10 Purkinje hücresine bir tırmanıcı lif düşmektedir. Her tırmanıcı lif birçok derin çekirdek hücresine dallar gönderdikten sonra, serebellum korteksinin dış katmanı boyunca yol alır ve her bir Purkinje hücresinin soma ve dendritleriyle yaklaşık 300 kadar sinaps yapar. Tırmanıcı lifin ayırıcı özelliği, ilettiği tek bir impulsla, bağlantılı olduğu Purkinje hücresinde tek, uzun süreli (1 sn'ye kadar), şiddetli bir dikensi potansiyel ile başlayan, sonra zayıflayan sekonder dikensi potansiyeller ile devam eden özel bir aksiyon potansiyeline neden olmasıdır. Bu aksiyon potansiyeline *kompleks dikensi potansiyel* adı verilir.

Yosunsu lifler, beynin üst merkezleri, beyin sapı ve omurilik gibi birçok farklı yerlerden serebelluma gelen liflerdir. Bu lifler de derin çekirdek hücrelerine uyarıcı yan dallar gönderirler. Bu lifler daha sonra korteksin granüler tabakasına uzanarak çok sayıda *granül hücresiyle* sinaps yaparlar. Granül hücreleri de çapları 1 mikrondan daha az olan çok küçük aksonlarını, moleküler tabakaya girecek şekilde serebellum korteksinin dış yüzeyine kadar gönderirler. Aksonların her biri burada ikiye ayrılarak folyumlara paralel yönde 1-2 mm uzanırlar. Her bir Purkinje hücresine karşılık 500-1000 granül hücresi bulunduğundan *paralel sinir liflerinin* sayısı milyarlarcadır. Purkinje hücrelerinin dendritleri moleküler tabakaya uzanır ve her bir Purkinje hücresi bu paralel liflerden 80.000-200.000'i ile sinaps yapar.

Yosunsu liflerin Purkinje hücrelerine girişi, sinaptik bağlantılarının zayıf olmasından dolayı tırmanıcı liflerinkinden oldukça farklıdır. Purkinje hücresini uyarmak için çok fazla sayıda yosunsu lifin aynı anda uyarılması gerekir. Ayrıca, bu aktivasyon, tırmanıcı lifin sebep olduğu uzun, kompleks aksiyon potansiyelinden farklı olarak, *basit dikensi potansiyel* denen daha zayıf, kısa süreli bir aksiyon potansiyeli şeklindedir.

Purkinje Hücreleri ve Derin Çekirdek Hücreleri Normal Dinlenim Koşullarında Sürekli Olarak Ateşleme Yaparlar. Purkinje ve derin çekirdek hücrelerinin özellikleri sürekli olarak ateşleme yapmalarıdır. Purkinje hücreleri saniyede 50-100 aksiyon potansiyeli oluştururlar. Bu sayı derin çekirdek hücrelerinde daha fazladır. Ayrıca, bu her iki tip hücrenin sinyal çıkarma aktivitesi aşağı veya yukarı doğru değiştirilebilir.

Serebellumun Derin Çekirdeklerinde Uyarma ve İnhibisyon Arasındaki Denge. **Şekil 57-7**'deki devreye tekrar bakıldığında, derin çekirdek hücrelerinin hem tırmanıcı hem de yosunsu lifler tarafından doğrudan doğruya uyarıldığı dikkati çeker. Bunun aksine, Purkinje hücrelerinden gelen sinyallerle baskılanırlar. Normalde, derin çekirdeklerden sinyal çıkışının orta derecede sürekli bir uyarma düzeyinde nispeten sabit kalması için, bu iki etki arasındaki denge hafifçe uyarmadan yanadır.

Hızlı motor hareketlerin yapılması sırasında motor korteks veya beyin sapından gelen giriş sinyali ilk olarak büyük oranda derin çekirdek hücresinin uyarılmasını arttırır. Birkaç milisaniye sonra Purkinje hücrelerinden inhibitör geribildirim sinyalleri oluşur. Böylece, ilk olarak motor hareketlerin artırılması için motor sinyal çıkış yollarına derin çekirdek hücreleri tarafından hızlı uyarıcı sinyal gönderilir. Fakat bunu birkaç milisaniye içinde inhibitör sinyal takip eder. Bu inhibitör sinyal, *sönme* etkisi yapacak tipte "gecikme hattı" sağlayan bir negatif geribildirim sinyaline benzemektedir. Yani, motor sistem uyarıldığı zaman, kısa bir gecikmeden sonra bir negatif geri bildirim sinyali, kas hareketini durdurarak hedefin aşılmasını ve osilasyonunu önler.

Serebellumdaki Diğer İnhibitör Hücreler. Serebellumda derin çekirdek hücreleri, granül hücreleri ve Purkinje hücrelerine ek olarak 2 tip nöron daha bulunur. Bunlar *sepet hücreleri* ve *yıldız hücreleridir.* Bunlar kısa aksonlu inhibitör hücrelerdir. Sepet ve yıldız hücreleri korteksteki moleküler tabakada bulunur ve aralarındaki küçük paralel lifler tarafından uyarılır. Sonra, bu hücrelerin aksonları paralel liflere dik açı yapacak şekilde uzayarak, komşu Purkinje hücrelerinde *lateral inhibisyona* sebep olur. Bu şekilde sinyal sınırlarının *lateral inhibisyonlar* yoluyla keskinleşmesine, sinir sisteminin diğer birçok bölgelerinde de rastlanmaktadır.

Serebellumdan Çıkan Açma/Kapama ve Kapama/Açma Çıkış Sinyalleri

Serebellumun tipik işlevi, bir hareketin başlangıcında, agonist kaslar için hızlı açma sinyalleri ve antagonist kaslar için de aynı ana rastlayan zıt etkili kapatma sinyallerinin sağlanmasına yardımcı olmaktır. Hareketin sonuna yaklaşılırken ise, serebellum temelde antagonistler için açma sinyalleri, agonistler için kapatma sinyallerinin oluşturulması ve zamanlamasından sorumludur. Tüm ayrıntıların bilinmemesine rağmen, **Şekil 57-7**'deki temel serebellum devresinin nasıl çalıştığı aşağıdaki şekilde tahmin edilebilir.

Bir hareketin başlangıcında agonist/antagonist kasılmaya ait açma/kapama sisteminin beyin korteksinden gelen sinyallerle başladığını varsayalım. Bu sinyaller, serebellumla ilişkili olmayan beyin sapı ve omurilik yollarından geçerek kasılmayı başlatmak üzere doğrudan agonist kaslara ulaşır.

Aynı zamanda serebelluma ponsun yosunsu lifleri yoluyla paralel sinyaller gönderilir. Her yosunsu lifin bir dalı doğrudan nukleus dentatusta veya diğer derin çekirdeklerdeki hücrelere gider. Bu da serebellum kor-

teksinden başlatılmış olan kas kasılması ile ilgili sinyali desteklemek üzere hızla uyarıcı bir sinyali kortikospinal motor sisteme geri gönderir. Bunu, ya talamustan kortekse geri dönen sinyaller yoluyla ya da beyin sapındaki nöron devresi yoluyla yapar. Sonuç olarak, birkaç milisaniye sonra açma sinyali başlangıçtakinden daha güçlü hale gelir; çünkü, serebellum sinyalleri ile korteks sinyallerinin toplamı haline gelir. Serebellum sağlam olduğu zaman bu etki normaldir. Ancak serebellumun yokluğunda, sekonder ilave destekleyici sinyal kaybolmaktadır. Bu serebellum desteği, kas kasılmasının başlatılmasını serebellumun yokluğundakine göre daha güçlü yapmaktadır.

Hareketin sonunda agonist kasta kapama sinyaline neden olan nedir? Bütün yosunsu liflerin, granül hücreleri yoluyla serebellum korteksine ve sonunda "paralel" lifler yoluyla Purkinje hücrelerine sinyal gönderen ikinci bir dalı olduğunu hatırlayalım. Purkinje hücreleri derin çekirdek hücrelerini *baskılar.* Bu yol, sinir sisteminde bilinen en küçük ve en yavaş ileten bazı sinir liflerinden, yani serebellum korteksinin moleküler katmanmdaki çapları sadece milimetrenin kesri kadar olan paralel liflerden geçer. Bu liflerden gelen sinyaller de zayıftır. Böylece bunlar, Purkinje hücrelerinin dendritlerinde yeterli uyarılmayı oluşturabilmek için belli bir zamana gerek duyarlar. Ancak Purkinje hücresi bir kez uyarıldığında, hareketi başlatan aynı derin çekirdek hücresine güçlü bir *inhibitör sinyal* gönderir. Bu sinyal ise kısa bir süre sonra hareketin *durdurulmasına* yardım eder.

Tam bir serebellum devresinin, bir hareketin başlangıcında agonist kas kasılmanın hızlı başlatılmasını ve belli bir süre sonra aynı agonist kasılmanın *tam bir zamanlamayla da* sonlandırılmasını nasıl sağlayabildiğini anlamak mümkündür.

Şimdi de, antagonist kaslarla ilgili devre hakkında varsayımda bulunalım. Omurilik içinde, omuriliğin başlattığı hemen her hareket için birbirine zıt agonist/antagonist devreler bulunduğunu hatırlamak çok önemlidir. Bu devreler hareketin başlangıcında antagonistin kapanmasının ve hareketin sonunda da antagonistin açılmasının ana temelidir. Bunlar, agonist kaslarda gerçekleşenlerin tam tersidir. Ancak, serebellumda Purkinje hücrelerinin yanı sıra farklı tipte diğer inhibitör hücrelerin olduğu da hatırlanmalıdır. Bu hücrelerin bazı işlevleri henüz açık değildir. Bu hücreler, bir hareketin başlangıcında antagonist kasların ilk baskılanmasında ve hareketin sonunda da bu kasların uyarılmasında rol oynayabilirler.

Bu mekanizmalar hala kısmen varsayımdır. Bunlar burada, serebellumun abartılı aç-kapa sinyallerine neden olabileceğini, zamanlamanın yanısıra agonist ve antagonist kasları kontrol ettiği yolları özellikle göstermek amacıyla yer almıştır.

Purkinje Hücreleri Motor Hataları Düzeltmeyi "Öğrenir"—Tırmanıcı Liflerin Rolü

Serebellum, kas kasılmasının başlama ve bitişine ve kasılmanın zamanlamasına vereceği desteğin miktarını öğrenebilir. Tipik olarak, kişi yeni bir motor aktiviteyi ilk defa yaptığında, serebellumun kasılmanın başlamasına ve kasılma sonundaki inhibisyona olan katkısı ve bunların zamanlaması, hemen her zaman için hareketin doğru yapılmasına yetmeyecek kadar hatalıdır. Fakat, birçok kez tekrarlandıktan sonra hareketler, gittikçe daha kusursuz hale gelir. Arzu edilen sonucun alınması için bazen sadece birkaç hareket yeterken, bazı durumlarda yüzlerce tekrar gerekir.

Bu düzeltmeler nasıl olmaktadır? Serebellum döngülerinin duyarlık düzeylerinin, kendilerinin öğrenme işlemi sırasında artan biçimde adapte olduğu, özellikle Purkinje hücrelerinin granül hücre uyarılarına duyarlığının arttığı bilinse de kesin yanıt bilinmemektedir. Bu duyarlılık değişimine inferiyor olivar kompleksten serebelluma gelen tırmanıcı liflerin taşıdığı sinyaller neden olur.

Dinlenme sırasında, tırmanıcı lifler yaklaşık saniyede bir deşarj yapar. Fakat bunların ateşlemesi, her defasında Purkinje hücrelerinin bütün dendritik dallanmalarında, bir saniye kadar süren aşırı depolarizasyon yaratır. Bu sürede, Purkinje hücresi ilk büyük dikensi potansiyel çıktısını izleyen bir seri küçülen dikensi potansiyelleri oluşturur. Kişi yeni bir hareketi ilk defa yaptığında ve kaslar ile eklem propriyoseptörlerinden gelen sinyaller yapılan hareketin, amaçlanan hareket ile uyuşmadığını gösteriyorsa, tırmanıcı lif sinyalleri Purkinje hücrelerinin uzun süreli duyarlığını herhangi bir yolla değiştirir. Bir süre sonra duyarlılıktaki bu değişmenin serebellumun diğer olası "öğrenme" işlevleri ile birlikte, giderek mükemmelleşen hareketin serebellum tarafından kontrolünün diğer yönlerini oluşturduğuna ve zamanlamayı yaptığına inanılmaktadır. Bu sonuç elde edildiğinde, tırmanıcı liflerin serebelluma daha fazla değişikliğe neden olacak "hata" sinyallerini göndermesine gerek kalmaz.

GENEL MOTOR KONTROLDE SEREBELLUMUN İŞLEVİ

Sinir sistemi, motor kontrol işlevlerini eşgüdümlemek için serebellumu aşağıdaki gibi üç düzeyde kullanır:

1. *Vestibüloserebellum,* temel olarak posteriyor serebellumun altında bulunan küçük flokulonodüler serebellum lobları ile vermisin komşu kısımlarından oluşmuştur. Burası vücudun denge hareketlerinin bir çoğunun nöron devrelerini sağlar.
2. *Spinoserebellum,* ön ve arka serebellumun vermis kısmının büyük bölümü ile vermisin her iki yanın-

daki komşu ara loblardan ibarettir. Özellikle, eller ve el parmakları başta olmak üzere, başlıca ekstremitelerin uç kısımlarının hareketini koordine eden devreyi sağlar.

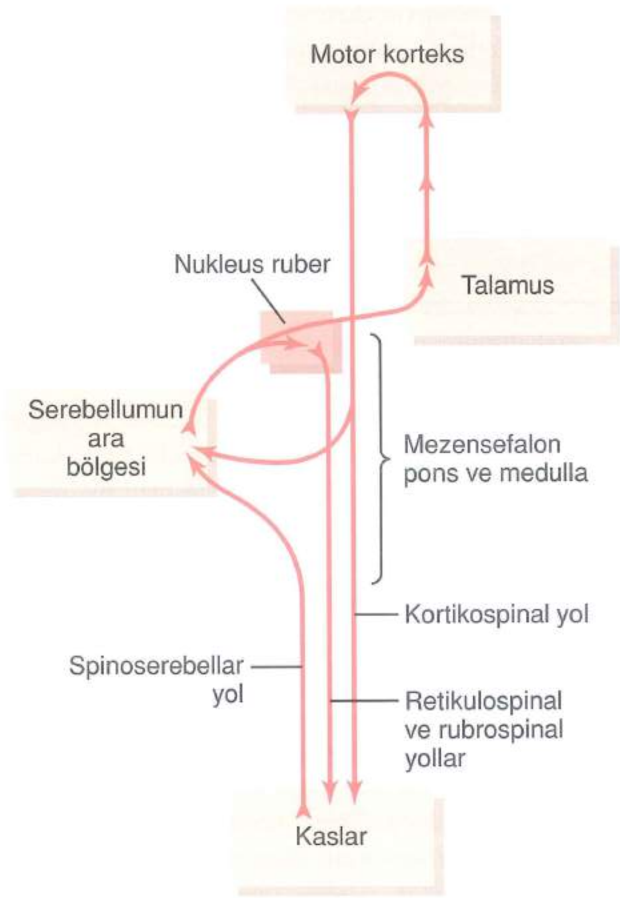
3. *Serebroserebellum,* serebellum hemisferlerinin ara bölgelerinin yan tarafında bulunan büyük lateral bölgelerinden oluşmuştur. Bu kısım bütün girdilerini beynin motor korteksi ile ona komşu olan premotor ve somatik duyu kortekslerinden alır. Ardışık istemli vücut ve sensorimotor sistemle birlikte geribildirimli şekilde çalışarak çıkış bilgileri yukarı beyine doğru iletir. Bu hareketler, mevcut hareketlerin gerçekleşmesinden saniyenin onda biri kadar kısa süre önce planlanır. Bu işleme yapılacak hareketlerin "motor hayalinin" oluşturulması adı verilir.

Beyin Sapı ve Omurilikle Birlikte Denge ve Duruşun Kontrolü ile İlgili Vestibüloserebellum İşlevi

Vestibüloserebellum filogenetik olarak hemen hemen iç kulaktadaki vestibuler aygıtla aynı zamanda gelişmiştir. Bundan başka Bölüm 56'te tartışıldığı gibi, serebellumda vestibüloserebellumu yapan flokulonodüler loblar ile vermisin onlara komşu kısımlarının kaybı dengeyi ve postür hareketlerini ileri derecede bozar.

Vestibüloserebellum bozukluğu olan kişilerde, dengenin sabit durumdan ziyade *hızlı hareketleri yaparken,* özellikle yarım daire kanallarını uyaran *yön değiştirme hareketleri* yapılırken bozulmaktadır. Bu durum, özellikle vestibüler aygıtın gerektirdiği vücut pozisyonundaki hızlı değişimler sırasında omuz, kalça ve omurganın agonist ve antagonist kas kasılmaları arasında dengenin kontrolünde vestibüloserebellumun önemli olduğunu göstermektedir.

Dengenin kontrolünde ana problemlerden biri, vücudun çeşitli kısımlarından gelen pozisyon sinyallerinin ve hareketlerin hızı ile ilgili sinyallerin beyne ulaşması için geçen süredir. Spinoserebellumun aferent sistemde olduğu gibi en hızlı ileti yapan duysal yollarda bile (saniyede 120 m), ayaktan beyne iletimde 15-20 milisaniyelik bir gecikme olur. Hızlı koşan bireyin ayakları bu süre içinde 25 cm kadar hareket edebilir. Bu yüzden, hareketler yapıldığında vücudun periferik kısmından doğan sinyallerin hareketle aynı anda beyne ulaşması imkansızdır. O halde beyin, hızlı hareket yapılırken sonraki hareketi yapmak için bir önceki hareketi durduracağı zamanı nasıl bilmektedir? Periferden gelen sinyaller beyne sadece vücudun farklı kısımlarının pozisyonlarını değil, ne kadar hızlı ve hangi yönde hareket ettiklerini de söyler. Gelecek birkaç milisaniye içinde vücudun farklı kısımlarının nerede olacağını, *bu hız ve yönlerden önceden hesaplamanın* vestibüloserebellumun işlevi olduğuna inanılmaktadır. Bu hesaplamaların sonuçları, bir sonraki ardışık hareket için beyin işleminin anahtarıdır.



Şekil 57-8. İstemli hareketlerin beyin ve özellikle serebellumun ara bölgesi dahil olmak üzere serebellum tarafından kontrolü.

Böylece, denge düzenlenirken, hareket yönünün çok hızlı değişimi dahil, çok hızlı hareketlerde bile dengenin korunmasında gerekli olan postüre ait motor sinyallerin *önceden düzeltilmesi* için, hem periferden hem de vestibüler aygıttan gelen bilginin bir geribildirim kontrol devresinde kullanıldığı sanılmaktadır.

Spinoserebellum—Distal Ekstremite Hareketlerinin Ara Serebellum Korteksi ve İnterpose Çekirdek Üzerinden Geribildirim ile Kontrolü

Şekil 57-8'de görüldüğü gibi, hareket yapıldığı zaman her bir serebellum hemisferinin ara bölgesi iki tip bilgi alır: (1) serebelluma motor korteks ve orta beyindeki nukleus ruberden (kırmızı çekirdekten), saniyenin kesri içerisinde *yapılması düşünülen ardışık hareketin planı* hakkında doğrudan gelen bilgi ve (2) vücudun perifer bölgelerinden özellikle ekstremitelerin distal bölgelerinde *yapılmakta olan hareketlerin* sonucunu serebelluma bildiren geribildirim bilgileri.

Serebellumun ara bölgesi, yapılmakta olan hareketle, yapılması planlanan hareketi karşılaştırdıktan sonra,

interpose çekirdeklerin derin çekirdek hücreleri *düzeltici* çıkış sinyallerini (1) *talamustaki* aktarıcı çekirdekler üzerinden geriye *serebral motor kortekse* ve (2) *rubrospinal* yolu oluşturan *nukleus ruberin (kırmızı çekirdek) magnoselüler kısmına* (alt bölümü) gönderir. Rubrospinal yol daha sonra, omuriliğin ön boynuzunun gri maddesinde en yan bölümde yer alan ekstremitelerin distal kısımlarını, özellikle el ve parmakları yöneten motor nöronları inerve etmek üzere kortikospinal yola katılır.

Serebellumun motor kontrol sisteminin bu bölümü, amaca yönelik hareketlerin yapılması için, ekstemitelerin distalindeki agonist ve antagonist kasların düzgün ve eşgüdümlü hareketini sağlar. Serebellumun, kortikopontoserebellar yolla ara bölgeye taşınan üst motor kontrol sisteminin "amaçlarını", periferden serebelluma iletilen vücudun ilgili kısımlarının "performansı" ile karşılaştırdığı görülmektedir. Gerçektende, ventral spinoserebellar yol, ön motor nöronlara ulaşan motor kontrol sinyallerinin bir "eferent" kopyasını geriye serebelluma bile taşır. Bu sinyaller de, kas iğciklerinden ve diğer propriyoseptör duyu organlarından genellikle dorsal spinoserebellar yolla gelen sinyaller ile birleştirilir. Benzer karşılaştırıcı sinyaller inferiyor olivar komplekse de gitmektedir. Eğer sinyaller uyuşmazsa, olivar-Purkinje hücre sistemi, serebellumun olası diğer öğrenme mekanizmalarıyla birlikte, istenilen görev yapılıncaya kadar hareketi düzeltir.

Serebellumun Hareketlerde Aşmayı Önleme ve "Söndürme" İşlevi. Vücuttaki hemen bütün hareketler "sarkaç" hareketi şeklindedir. Örneğin, kol hareket ettirilirken ivme gelişir; hareketin durdurulabilmesi için bu ivmenin yenilmesi zorunludur. İvme nedeniyle bütün sarkaç hareketlerin, *hedefi aşma* eğilimi vardır. Serebellumu haraplanan kişide olduğu gibi, eğer hedef aşılırsa beyindeki bilinç merkezleri bunu farkederek, kolu amaçlanan noktaya getirmek üzere ters yönde bir hareket başlatırlar. Ancak kol tekrar ivme nedeniyle hedefi aşar ve uygun düzenleyici sinyallerin tekrar gönderilmesi gerekir. Böylece kol, nihayet amaçlanan noktaya sabitleninceye kadar birçok ileri geri salınım yapar. Bu etki *hareket tremoru* veya *intensiyonel tremor* olarak adlandırılır.

Eğer serebellum sağlamsa, öğrenilmiş bilinç dışı sinyaller hareketi tam amaçlanan noktada durdurarak, hedefi aşmayı ve tremoru önler. *Bu, söndürme sisteminin temel özelliğidir.* Eylemsizliği olan sarkaç bileşenlerini düzenleyen bütün kontrol sistemlerinin içinde söndürme devrelerinin bulunması gerekir. Merkezi sinir sisteminin motor kontrol sisteminde bu söndürme işlevini büyük ölçüde serebellum yürütür.

Balistik Hareketlerin Serebellum Tarafından Kontrolü. Vücutta birçok hızlı hareket, daktilo ile yazı yazma sırasındaki parmak hareketlerinde olduğu gibi, o kadar hızlı yapılır ki, hareketler bitmeden ne periferden serebelluma, ne de serebellumdan geriye motor kortekse geribildirim bilgisi almak mümkün değildir. Bu hareketlere *balistik hareketler* denir. Bunun anlamı, tüm hareketlerin belirli bir uzaklığa gitmek, sonra da durmak üzere önceden planlanması ve harekete geçirilmesidir. Önemli başka bir örnek de gözlerin sakkadik hareketleridir. Bu durumda, birey okurken veya bir arabada giderken yol boyunca birbirini izleyen noktalara baktığında gözleri bir pozisyondan diğerine sıçrar.

Serebellum çıkarıldığında, balistik hareketlerde görülen değişiklikleri inceleyerek, serebellumun işlevini daha iyi anlamak mümkün olur. Üç büyük değişiklik görülür: (1) hareketler yavaş gelişir ve serebellumun agonist bir hareket için destek verdiği ek başlangıç hızına sahip değildir, (2) gücün ortaya çıkışı zayıftır ve (3) hareketin durdurulması yavaştır ve bu nedenle genellikle hedef aşılır. Serebellum devresinin olmadığında, motor korteks balistik hareketi başlatmak ve sona erdirmek için çok düşünmek zorunda olduğundan, fazladan zaman gerekecektir. Böylece, balistik hareketlerde otomatiklik kaybolur.

Bu bölümün başında incelediğimiz serebellum devresini tekrar düşünecek olursak, önceden planlanan hareketler için gerekli olan bu iki aşamalı, önce uyarıcı ve sonra da gecikmiş inhibitör görevin yapılması için çok iyi organize olduğunu anlarız. Ayrıca, serebellum korteksinin zaman ayarlı devrelerinin, onun bu özel yeteneğinin temeli olduğu da anlaşılır.

Serebroserebellum - Serebellum Hemisferinin Geniş Lateral Bölgesinin Kompleks Hareketleri Planlama, Sıralama ve Zamanlama İşlevi

İnsanda serebellum hemisferlerinin lateral bölgeleri, insanların özellikle elleri ve parmaklarıyla ince ardışık hareketleri yapmalarına ve konuşma yeteneklerine paralel olarak çok gelişmiş ve oldukça büyümüştür. Ancak, serebellum hemisferinin bu geniş lateral bölgelerinin vücudun perifer kısımlarından doğrudan bilgi almayışı ilginçtir. Ayrıca, lateral serebellum alanları ile korteks arasındaki hemen bütün haberleşme, primer motor korteks ile değil, *premotor alan, somatik duysal primer ve asosiyasyon alanları* sayesinde olur.

Serebellum hemisferlerinin lateral bölümleri ile birlikte derin çekirdeklerinden nukleus dentatusun tahrip edilmesi, konuşma aygıtının, ellerin, parmakların ve ayakların kompleks amaçlı hareketlerinde ileri derecede koordinasyon bozukluğuna yol açabilir. Serebellumun bu bölümü ile primer motor korteks arasında doğrudan bir bağlantı bulunmadığından bu olayı anlamak zordur.

Bununla birlikte, yapılan deneysel araştırmalar, serebellumun bu bölümlerinin motor kontrolün diğer iki önemli dolaylı yönüyle ilgili olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar, (1) ardışık hareketlerin planlanması ve (2) ardışık hareketlerin "zamanlaması"dır.

Ardışık Hareketlerin Planlanması. Ardışık hareketlerin planlanmasının, hemisferlerin lateral bölgelerinin beyin korteksinin premotor ve duysal alanları ile haberleştiği ve aynı korteks alanları ile bazal gangliyonların ilgili alanları arasında da karşılıklı ilişkinin varlığını gerektirdiğine inanılmaktadır. Öyle gözükmektedir ki, ardışık hareketlerin "planı" korteksin premotor ve duysal alanlarından başlamakta, plan buradan serebellum hemisferlerin lateral bölgelerine iletilmektedir. Bir hareket dizisinden diğerine uygun şekilde geçebilmek için serebellum ile korteks arasında çift yönlü iletişim gerekir.

Bu görüşü destekleyen ilginç bir gözlem, yapılan hareket henüz sürerken, nukleus dentatustaki çok sayıda nöronda, bunu izleyecek hareketin bir modelinin ortaya çıkmasıdır. Böylece lateral bölgelerin, belli bir anda olan olaylarla değil, saniyenin bir kesiri sonrasındaki hatta saniyeler sonraki *hareketin ne olacağı* ile ilgili oldukları anlaşılmaktadır.

Özetlenirse, normal motor işlevin çok önemli özelliklerinden biri, bir hareketten diğerine düzgün geçiş yapma yeteneğidir. Serebellum hemisferlerinin geniş lateral bölgelerinin yokluğunda, saniyenin kesri içinde oluşan hızlı hareketlerdeki bu yetenek ciddi şekilde bozulur.

Ardışık Hareketlerde Zamanlama İşlevi. Lateral serebellum hemisferlerinin diğer önemli bir görevi de her ardışık hareket için uygun zamanlamayı yapmaktır. Bu lateral alanların kaybında kişi, vücudun çeşitli parçalarının, belirli bir zaman içinde nereye kadar hareket edeceğini bilinç dışı olarak kestirme yeteneğini kaybeder. Bu zamanlama yeteneği bulunmazsa, kişi gelecek hareketin ne zaman başlaması gerektiğine karar veremez. Sonuç olarak, ardışık hareket ya çok erken veya daha büyük olasılıkla geç başlar. Bu nedenle, lateral bölgelerin lezyonları, karmaşık hareketlerde (yazı yazma, koşma hatta konuşma gibi) koordinasyonu bozar ve bir hareketten diğerine düzgün geçiş yeteneğini ortadan kaldırır. Bu tip serebellum lezyonlarının, *hareketlerin düzgün ilerleyişinin bozulmasına* neden oldukları söylenir.

Serebroserebellumun Hareketdışı Tahmin Edici İşlevleri. Serebroserebellum (geniş lateral bölgeler) vücut hareketleri dışında olmayan "zaman"lanmasına yardımcı olur. Örneğin, hem işitme hem de görme ile ilgili olayların ilerleme hızı beyin tarafından kestirilebilir ve bunun için serebelluma gereksinim vardır. Örneğin, kişi görme sahnesinin değişiminden, bir cisme ne kadar hızla yaklaşacağını kestirebilir. Maymunlarda serebellumun lateral kısımlarının çıkarılması, serebellumun bu yeteneğinin önemini gösteren çarpıcı bir deneydir. Böyle bir maymun, duvara ne zaman erişeceğini önceden kestiremediğinden koridordan geçerken başını duvara vurur.

Serebellumun, zaman-gecikmeli devrelerini kullanarak, merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinden gelen sinyalleri karşılaştırıp bir "zaman kavramı" oluşturması mümkün gibi görülmektedir. Özellikle duysal bilgilerdeki *zamana ve yere bağlı (spatiotemporal) hızlı değişen ilişkilerin* yorumlanmasında serebellumun yardımcı olduğu sık olarak dile getirilmektedir.

Serebellumun Klinik Bozuklukları

Lateral serebellum korteksinde küçük bir bölgenin harabiyeti motor işlevde nadiren farkedilebilecek bozukluklara sebep olur. Gerçekten lateral serebellum korteksinin bir hemisferinin tümüyle çıkarılmasından birkaç ay sonra, eğer korteksle birlikte serebellumun derin çekirdekleri de çıkarılmamışsa, *hayvan hareketleri yavaş yaptığı sürece,* motor işlevler hemen hemen normale yakın görünür. O halde, motor kontrol sisteminin geride kalan bölümleri, serebellumun kaybedilen bölümünü büyük ölçüde telafi edebilmektedir.

Serebellum lezyonlarınm, serebellum işlevlerini ciddi şekilde ve sürekli olarak bozabilmeleri için genellikle serebellum korteksiyle birlikte, derin serebellum çekirdeklerinden *-dentat, interpose ve fastigial-* bir veya daha fazlasını etkilemesi gerekir.

Dismetri ve Ataksi

Serebellum hastalıklarının en önemli iki belirtisi, *dismetri* ve *ataksi*dir. Serebellumun yokluğunda, bilinçdışı motor kontrol sistemi hareketlerin nereye kadar gideceğini önceden kestiremez. Bu nedenle, hareketler çoğu kez istenen noktayı aşar ve beynin bilinçle ilgili bölgesi sonraki hareketleri karşıt yönde telafi eder. *Dismetri* adı verilen bu etki, *ataksi* olarak bilinen koordinasyonsuz hareketlere sebep olur. Dismetri ve ataksi, *spinoserebellum yollarının harabiyeti* sonucu da gelişir. Çünkü hareketin sonunun zamanlanması için, vücudun hareket eden kısımlarından serebelluma geribildirim bilgilerinin gelmesi şarttır.

Aşma

Aşma, serebellumun yokluğunda kişinin elini veya vücudunun başka hareketli bir bölgesini, amaçladığı noktadan oldukça öteye uzatmasıdır. Normalde serebellum, bir hareketi başladıktan sonra durdurmak için motor sinyaller gönderir. Bu motor sinyali başlatacak serebellum olmadığında, hareket amaçlanan noktanın ötesine aşar. Bu nedenle aşma, aslında dismetrinin bir göstergesidir.

İlerleme Bozukluğu

Disdiyadokokinezi—Hızlı Değişen Hareketleri Gerçekleştirememe. Motor kontrol sistemi, vücudun çeşitli kısımlarının belirli bir zaman sonra nerede olacaklarını kestiremezse, hızlı motor hareketler sırasında bu kısımların algısını "kaybeder". Sonuç olarak, sıralı hareket ya çok erken veya çok geç başladığından "hareketin ilerleyişi" düzensiz olur. Serebellum hasarı bulunan bir hastaya elini hızla aşağı yukarı çevirmesi söylendiğinde bu durum kolayca gözlemlenebilir. Hasta hareketin herhangi bir anında elinin durumunu algılama kabiliyetini hızla "kaybeder". Sonuçta normal eşgüdümlü, yukarı-aşağı hareket yerine, bir dizi güçsüz, karmaşık hareket ortaya çıkar. Bu duruma *disdiyadokokinezi* adı verilir.

Disartri-Konuşmanın İlerlemesinde Bozukluk. Düzenli ilerlemenin bozulduğu bir başka durum da konuşmadır. Çünkü kelimelerin oluşumu, larinks, ağız ve solunum sistemindeki kas hareketlerinin hızlı ve belli bir sırayla gerçekleşmesine bağlıdır. Bu kaslar arasında koordinasyonun yetersiz olması, birbirini izleyen seslerin süresinin veya şiddetinin önceden kestirilememesi, karmaşık seslerin çıkarılmasına neden olur. Bazı sesli harflerin yüksek, bazılarının zayıf, bazılarının uzun, bazılarının kısa aralıklarla söylenmesi sonucu, konuşma çoğu kez tamamen anlaşılmazdır. Bu duruma *disartri* denir.

Hareket Tremoru. Serebellumunu kaybeden birey istemli bir hareket yaptığında, hareketler, özellikle hedefe yaklaştıklarında titreme gösterir. Önce hedefi aşar, sonra hedefte karar kılıncaya kadar birkaç kez ileri geri salınır. Bu reaksiyona *intensiyonel tremor* veya *hareket tremoru* denir. Bu durum, serebellum kaynaklı aşmadan ve serebellum sisteminin motor hareketleri "söndürme" işlevini yapamamasından kaynaklanır.

Serebellum Nistagmusu—Göz Kürelerinin Tremoru. *Serebellum kaynaklı nistagmus* göz kürelerinin tremorudur. Genellikle, birey başının bir tarafındaki alana gözlerini sabitlemeye çalıştığı sırada görülür. Bu çarpık fiksasyon, kararlı bir fiksasyondan çok, gözlerin hızlı titrek hareketlerine sebep olur. Bu durum serebellumun söndürme yeteneği kaybının bir diğer göstergesidir. Bu durum özellikle, flokulonodüler lobların harabiyetinde, yarım daire kanallarından serebelluma gelen yollardaki bozukluğa bağlı olan denge kaybıyla birlikte görülür.

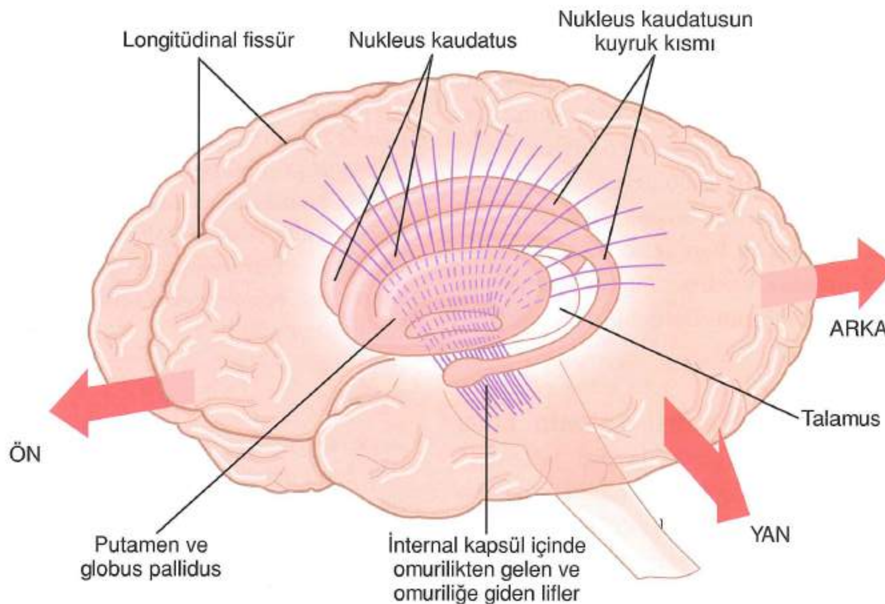
Hipotoni-Kaslarda Tonusun Azalması

Derin serebellum çekirdeklerinin, özellikle dentat ve interpose çekirdeklerin kaybı, lezyon tarafındaki perifer kaslarda tonusun azalmasına sebep olur. Hipotoni, serebellumun derin çekirdeklerinin tonik deşarjları nedeniyle motor korteks ve beyin sapı motor çekirdeklerinde fasilitasyonun kaybı sonucu ortaya çıkar.

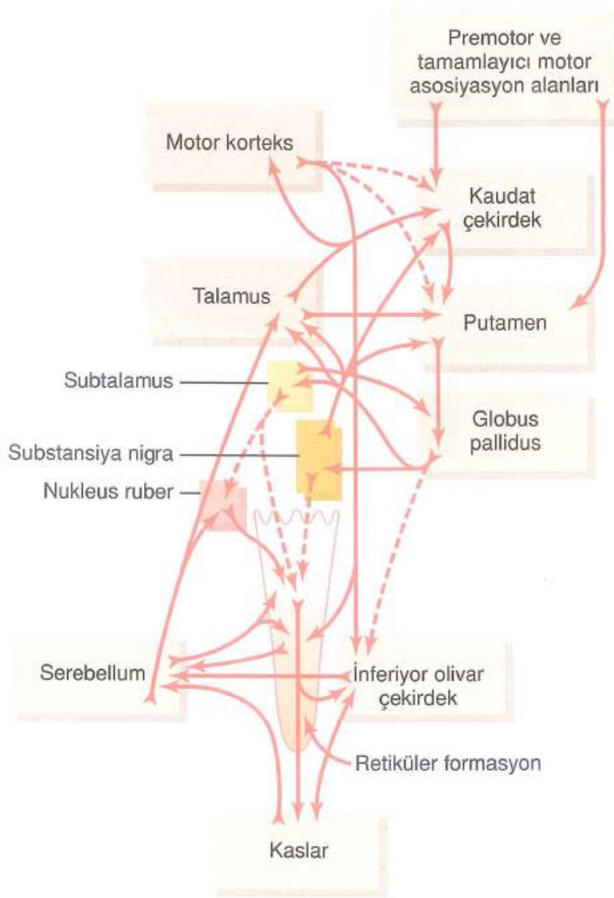
BAZAL GANGLİYONLAR VE MOTOR İŞLEVLERİ

Bazal gangliyonlar, serebelluma benzer şekilde genellikle tek başına çalışmayan, kortikospinal motor sistem ve serebral korteks ile sürekli yakın ilişki içinde olan diğer bir *yardımcı motor sistemdir*. Gerçekte bazal gangliyonlar, bütün giriş sinyallerini korteksten alırlar ve çıkış sinyallerini de hemen tümüyle kortekse geri gönderirler.

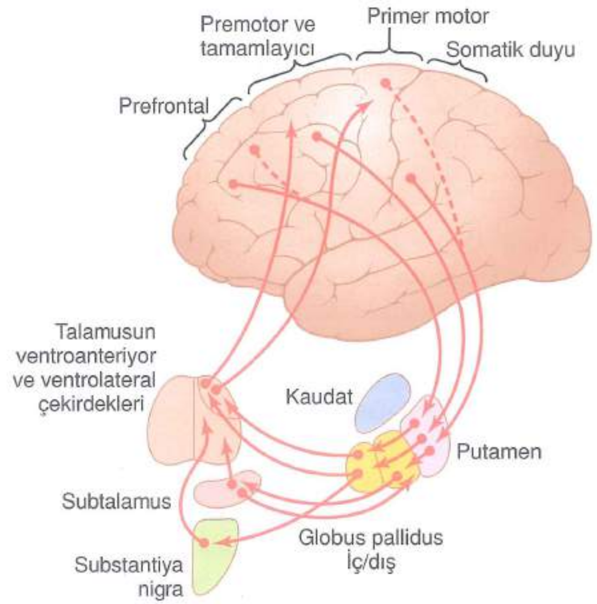
Şekil 57-9, bazal gangliyonların beynin diğer yapılarıyla olan anatomik ilişkilerini göstermektedir. Beynin her iki yarısındaki bazal gangliyonlar, *kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus, substansiya nigra* ve *subtalamik çekirdekleri* içerir. Bunlar çoğunlukla talamusun yan tarafında her iki hemisferin derin bölgelerindeki geniş bir ala-



Şekil 57-9. Bazal gangliyonların serebral korteks ve talamus ile anatomik ilişkilerinin üç boyutlu görünümü *(Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders 1992'den yeniden çizilmiştir.)*



Şekil 57-10. Hareketin kontrolünde bazal gangliyon devresinin kortikospinal-serebellum sistemiyle ilişkisi.



Şekil 57-11. Öğrenilmiş hareketlerin bilinçdışı yapılmasında bazal gangliyonlardan geçen putamen devresi.

nı kaplayacak şekilde yerleşmişlerdir. Serebral korteks ile omuriliğin ilişkisini sağlayan hemen bütün motor ve duysal sinir liflerinin, bazal gangliyonların ana kütleleri olan *kaudat çekirdek* ve *putamenin* arasından geçmektedir. Bu alana beynin *internal kapsülü* denir. Burası, motor kontrol ile ilgili olarak kortikospinal sistem ve bazal gangliyonlar arasındaki yakın ilişki nedeniyle şimdiki tartışmamız için önemlidir.

BAZAL GANGLİYONLARIN NÖRON DEVRESİ

Şekil 57-10'da gösterildiği gibi, bazal gangliyonlar ile motor kontrolün diğer beyin elemanları arasındaki anatomik bağlantılar karmaşıktır. Solda, motor korteks, talamus, ilgili beyin sapı ve serebellum bağlantıları görülmektedir. Sağdaki, bazal gangliyonlar sisteminin ana devresidir. Burada, bazal gangliyonlar arasında çok sayıdaki iç bağlantılar ve beynin motor bölgeleri ile bazal gangliyonlar arasındaki yaygın sinyal giriş ve çıkış yolları görülmektedir.

Gelecek birkaç bölümde özellikle iki temel devre olan *putamen* ve *kaudat devreleri* üzerinde duracağız.

MOTOR AKTİVİTE MODELLERİNİN YERİNE GETİRİLMESİNDE BAZAL GANGLİYONLARIN İŞLEVİ—PUTAMEN DEVRESİ

Motor kontrolde bazal gangliyonların temel rollerinden biri, kortikospinal sistem ile birlikte *motor aktivitenin kompleks modellerini* kontrol etmektir. Alfabenin harflerini yazmak buna bir örnektir. Bazal gangliyonlarda ciddi tahribat olduğunda, motor kontrolün kortikal sistemi bu hareketleri oluşturamaz. Kişinin yazısı, yeni yazmayı öğreniyormuş gibi bozuk hale gelir.

Makasla kağıt kesme, çivi çakma, basket topunu potadan geçirme, futbolda pas verme, beyzbol topunu fırlatma, kürek kullanma hareketleri, vokalizasyonun pekçok yönleri, gözlerin kontrollü hareketleri ve ustalık gerektiren diğer tüm hareketlerin yapılması için bazal gangliyonlara gereksinim vardır. Bunların çoğu bilinçdışı şeklinde yapılır.

Putamen Devresinin Nörol Yolları. **Şekil 57-11,** bazal gangliyonlarda öğrenilmiş hareket modellerinin yerine getirilmesi için gerekli temel yolları göstermektedir. Bunlar, temelde duysal korteksin somatik duysal alanlarından ve motor korteksin tamamlayıcı motor ve premotor alanlarından başlar. Daha sonra putamene (nukleus kaudatusa uğramadan), oradan da globus pallidusun iç kısmına, sonra da talamusun ventroanteriyor ve ventrolateral aktarıcı çekirdeklerine geçer. Sonunda primer motor kortekse ve tamamlayıcı motor alan ile premotor alanın primer motor korteksle yakın ilişkide olan kısımlarına geri döner. Böylece, *putamen devresi girdisinin çoğunu primer motor korteksin kendisinden değil ona komşu olan beyin kısımlarından alır.* Çıktısı ise, başlıca *primer* motor

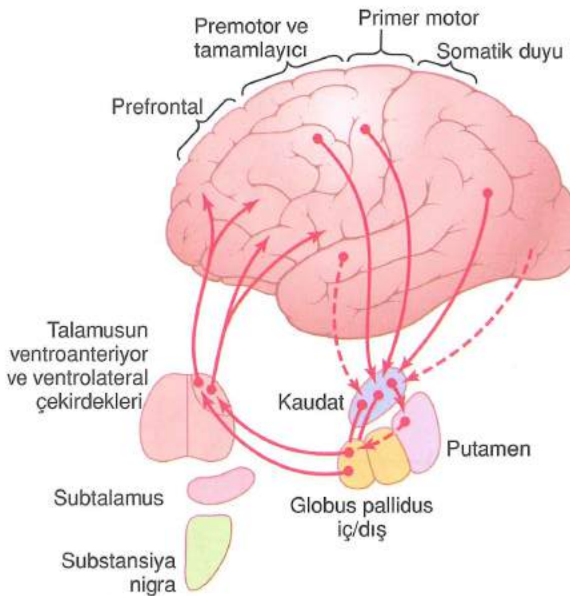
kortekse veya onunla bağlantısı olan *tamamlayıcı korteks* ve *premotor kortekse* geri gider. Bu temel putamen devresi ile yakın ilişkili işlevsel üç yardımcı devre vardır: Bunlar, putamenden eksternal globus pallidusa, subtalamusa ve substansiya nigraya giden ve oradan da talamus yoluyla tekrar motor kortekse dönen yollardır.

Putamen Devresinde İşlev Bozuklukları: Atetoz, Hemibalismus ve Korea. Hareket kalıplarının yerine getirilmesinde putamen devresi nasıl görev yapmaktadır? Bu işlev hakkında çok az şey bilinmektedir. Devrenin herhangi bir yeri haraplandığında veya engellendiğinde bazı belirli hareket modelleri ciddi şekilde anormal hale gelir. Örneğin, *globus pallidus* lezyonları sıklıkla elde, kolda, boyunda veya yüzde *atetoz* adı verilen spontan ve sürekli *kıvrılma hareketlerinin* oluşmasına sebep olur.

Subtalamustaki bir lezyon sıklıkla, ekstremitenin bütününde ani *sallanma hareketlerine* yol açar. Bu duruma *hemibalismus* adı verilir.

Putamende çok sayıda küçük lezyonlar ellerde, yüzde ve vücudun diğer bölümlerinde *korea* denen *seyirme* hareketlerine yol açar.

Substansiya nigra lezyonları, bu bölümde ileride ayrıntılı olarak tartışılacak olan *tremor, akinezi* ve *rijidite* ile tanımlanan ve oldukça yaygın ve ciddi bir hastalık olan *Parkinson hastalığına* yol açar.



Şekil 57-12. Özgül bilinçli amaca ulaşmak için ardışık ve paralel motor hareketlerin bilişsel planlanmasında bazal gangliyonlardan geçen kaudat devresi.

ARDIŞIK MOTOR HAREKETLERİNİN BİLİŞSEL KONTROLÜNDE BAZAL GANGLİYONLARIN ROLÜ-NUKLEUS KAUDATUS DEVRESİ

Kognisyon (biliş) terimi, hem hafızada depolanan bilgiyi hem de beyne gelen duysal bilgiyi kullanarak yerine getirdiği beynin düşünme işlemleri anlamına gelir. Motor hareketlerimizin çoğu, aklımızda oluşturduğumuz düşünceler sonucu ortaya çıkar ve bu işleme *motor aktivitelerin bilişsel kontrolü* adı verilir. Motor aktivitenin bilişsel kontrolünde ana rolü kaudat çekirdek oynar.

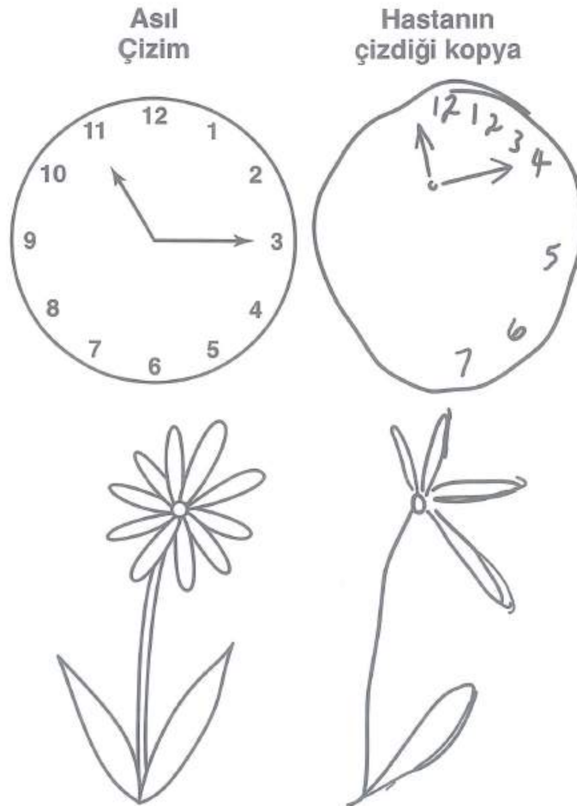
Şekil 57-12'de gösterilen kortikospinal motor kontrol sistemi ile nukleus kaudatus arasındaki nöron bağlantıları, putamen devresindekilerden biraz farklıdır. Bunun nedenlerinden biri, **Şekil 57-9**'da görüldüğü gibi nukleus kaudat çekirdeğin, frontal lobda, önden başlayarak serebrumun bütün loblarına uzanması, sonra paryetal ve oksipital loblarda, arkaya doğru geçmesi ve sonunda temporal lobların içine "*C*" harfi şeklinde tekrar öne doğru eğilmesidir. Ayrıca, kaudat çekirdek sinyal girdisinin büyük bir çoğunluğunu, farklı tipte duysal ve motor bilgileri kullanılabilir düşünce kalıpları şeklinde birleştiren beyin korteksindeki *asosiyasyon alanlarından* alır.

Sinyaller beyin korteksinden kaudat çekirdeğe geçtikten sonra, globus pollidusun iç bölümüne, oradan da ventroanteriyor ve ventrolateral talamusun aktarıcı çekirdeklerine iletilirler ve sonunda serebral korteksin tamamlayıcı motor, premotor ve prefrontal alanlarına geri dönerler. Primer motor alana doğrudan geri dönüş olmaz. Geri dönen sinyaller, kas hareketlerini ayrı ayrı uyarmak yerine 5 saniye veya daha fazla süren ardışık hareket modellerini birleştirmekle görevli premotor korteksin yardımcı motor bölgelerine ve tamamlayıcı motor alanlarına gider.

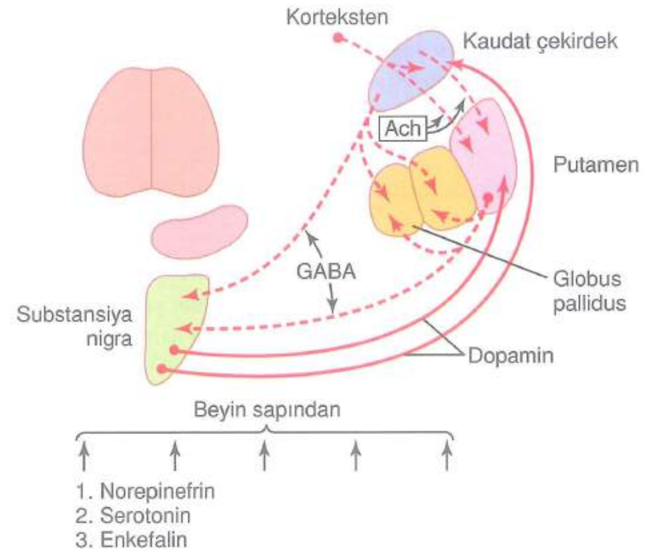
Kişinin bir aslanın kendine yaklaştığını görmesi ile ani ve otomatik olarak (1) aslandan uzaklaşma, (2) koşmaya başlama ve (3) hatta bir ağaca tırmanmaya çalışma şeklinde yanıt vermesi bunun iyi bir örneğidir. Bilişsel işlevler olmasaydı birey çok fazla düşünmeden hızlı ve uygun yanıt verebilmek için gereken içgüdüsel bilgiye sahip olmayabilirdi. Böylece motor aktivitenin bilişsel kontrolü, kendi başına saniyeler sürebilecek olan karmaşık bir hedefin başarılabilmesi için kullanılacak hareket kalıbının, bilinçdışı biçimde ve çok kısa sürede belirlenebilmesini sağlar.

BAZAL GANGLİYONLARIN HAREKETLERİN ŞİDDETİNİ ÖLÇME VE ZAMANLAMAYI DEĞİŞTİRME GÖREVİ

Beyin, hareketlerin kontrolü ile ilgili iki önemli yeteneğe sahiptir. Bunlar: (1) hareketin hangi hızla yapılacağına karar vermek ve (2) hareketin hangi büyüklükte olacağını kontrol etmektir. Örneğin kişi "a" harfini hızlı veya yavaş yazabilir. Yine aynı kişi "a" harfini bir kağıt parçasına küçük veya yazı tahtasına büyük "A" olarak yazabilir. Harfin orantısı, kişinin seçiminden bağımsız şekilde aynı kalır.



Şekil 57-13. Sağ posteriyor paryetal korteksin ciddi şekilde hasarlanması sonucu *ihmal sendromu* olan bir kişiden bir resmin kopyasının çizilmesinin istenmesi durumunda çizdiği resim gösterilmektedir. Kişinin resmin sol tarafını çizmekte ciddi bozukluğu olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 57-14. Bazal gangliyonlarda farklı tip nörotransmiter madde salgılayan nöron yolları. Ach, asetilkolin, GABA, gama-aminobütirik asit.

Bazal gangliyonlarında ciddi lezyonları bulunan hastalarda bu zamanlama ve ölçüm işlevleri çok yetersizdir; hatta bazen yoktur. Yine burada, bazal gangliyonlar tek başına değil; serebral korteks ile yakın ilişki içinde görev yapmaktadır. Vücudun bütün parçalarının motor kontrolü için olduğu kadar, vücut ve kısımlarının çevreye göre uzaysal konumu açısından da özellikle önemli bir alan da arka paryetal kortekstir. Bu alanın hasarlanması körlük, sağırlık veya dokunma duyusu kaybı gibi basit eksikliklere sebep olmaz. Bunun yerine, posteriyor paryetal korteks lezyonları duysal mekanizmaların normal işlevleriyle nesneleri doğru algılanmasını bozar; bu duruma *agnozi* denir. **Şekil 57-13,** sağ paryetal korteksinde lezyon olan bir kişinin, bir çizimi kopyalama denemesini göstermektedir. Bu durumlarda, hastanın çizimlerin sol tarafını kopyalama yeteneği ciddi zarar görür. Ayrıca, böyle bir birey iş yaparken, her zaman sol kolunu, sol elini veya vücudunun sol tarafındaki kısımları kullanmaktan hatta vücudunun bu tarafını yıkamaktan *(kişisel ihmal sendromu)* kaçınacaktır. Neredeyse vücudunun bu kısımlarının varlığından habersizdir.

Bazal gangliyonlar sisteminin temelde korteksin posteriyor paryetal korteks gibi asosiyasyon alanlarıyla birlikte görev yapan kısmı kaudat çekirdek devresi olduğu için, hareketlerin zamanlaması ve ölçümü olasılıkla bu devrenin bir işlevidir. Ancak, bazal gangliyonların işlevleri ile ilgili bilgimiz çok sınırlı olduğu için son birkaç bölümde anlatılanlar kanıtlanmış gerçeklerden çok, analitik akıl yürütmelerdir.

BAZAL GANGLİYON SİSTEMİNDE ÖZGÜL NÖROTRANSMİTERLERİN İŞLEVLERİ

Şekil 57-14, bazal gangliyonlarda görev yaptığı bilinen bazı özgül nörotransmiterleri göstermektedir: (1) substansiya nigradan kaudat çekirdeğe ve putamene uzanan *dopamin* yolları, (2) kaudat çekirdek ve putamenden globus pallidus ve substansiya nigraya uzanan *gama-aminobütirik asit (GABA)* yolları, (3) korteksten kaudat çekirdek ve putamene uzanan *asetilkolin* yolları ve (4) beyin sapından gelen ve bazal gangliyonlar ile beynin diğer kısımlarında *norepinefrin, serotonin, enkefalin* ve diğer birçok nörotransmiterleri salgılayan çok sayıda genel yollar. Bunlara ek olarak, özellikle dopamin, GABA ve serotonin tarafından sağlanan inhibitör sinyalleri dengeleyen ve uyarıcı sinyallerin çoğunluğunu oluşturan *çok sayıdaki glutamat yolları* (şekilde gösterilmemiştir) vardır. İlerideki bölümlerde, davranış, uyku, uyanıklık ve otonom sistemin işlevleri ve bazal gangliyon hastalıkları ile ilgili konuları tartıştığımızda, bu nörotransmiter ve hormonal sistemler üzerinde daha fazla duracağız.

GABA'nın her zaman inhibitör bir nörotransmiter olarak görev yaptığı hatırlanmalıdır. Bu yüzden, korteksten bazal gang-liyonlara sonra da kortekse geri dönen geribildirim halkasındaki GABA nöronları, pozitif geribildirim devresinden çok, tamamen *negatif geribildirim devresi* sağlayarak motor kontrol sistemlere kararlılık kazandırır.

Dopamin de beynin birçok yerinde inhibitör nörotransmiter olarak görev yapar ve bazı koşullar altında sabitleyici bir işlev de görür.

Bazal Gangliyonların Harabiyeti Sonucu Oluşan Klinik Sendromlar

Globus pallidus ve subtalamus lezyonlarına bağlı olarak daha önce bahsettiğimiz *atetoz* ve *hemibalismusun* yanısıra, bazal gangliyonlardaki hasar iki önemli hastalığa daha sebep olur. Bunlar *Parkinson hastalığı* ve *Huntington hastalığı*dır.

Parkinson Hastalığı

Paralizi ajitans olarak da bilinen Parkinson hastalığı substansiya nigranın, dopamin salgılayan sinir liflerini kaudat çekirdek ile putamene gönderen pars kompakta kısmının yaygın harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Bu hastalık (1) vücuttaki kasların büyük çoğunluğunda rijidite, (2) ilgili bölgelerde dinlenme sırasında bile saniyede 3-6 kadar sabit frekansta istem dışı tremor ve (3) *akinezi* adı verilen ve hareketlere başlamada ciddi zorluk, (4) postüral reflekslerin neden olduğu zayıf denge ve düşmeye neden olan postüral bozukluk ve (5) disfaji (yutma zorluğu), konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu ve yorgunluğu içeren diğer motor belirtiler ile tanımlanır.

Anormal motor etkilerin nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, putamen ve kaudat çekirdekte salgılanan dopamin, inhibitör bir transmiterdir. Dolayısıyla, teorik olarak Parkinsonlu hastanın substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların harabiyeti kaudat çekirdek ve putamenin aşırı aktif olmasını sağlayacak ve bu da olasılıkla kortikospinal motor sisteme sürekli uyarıcı sinyallerin gönderilmesine neden olacaktır. Bu sinyaller, vücudun bütün veya çoğu kasını aşırı uyararak *rijiditeye* yol açar.

Bazı geribildirim devreleri, inhibisyon girdilerinin kaybına bağlı olarak geribildirim kazancının yükselmesi sonucu, kolayca *osilasyon* gösterebilir ve Parkinson hastalığının *tremoruna* neden olur. Bu tremor serebellum hastalığında oluşan tremordan farklıdır. Çünkü tüm uyanık saatlerde meydana gelir ve bu yüzden *istem-dışı tremor* olarak adlandırılır. Bunun aksine, serebellum tremoru ise yalnızca istemli olarak başlatılan hareketlerin yerine getirilmesi sırasında görülür ve bu nedenle *intensiyonel tremor* adını alır.

Parkinson hastalığında görülen akinezi, hastaya kaslardaki rijidite ve tremor semptomlarından daha fazla rahatsızlık verir. Çünkü şiddetli Parkinson'da hasta, en basit hareketi yapmak için bile en yüksek derecede konsantre olmak zorundadır. Bir hareketin yapılması için çoğu kez hastanın iradesinin sınırlarında zihinsel gayret hatta zihinsel stres gerekir. Sonunda hareket yapıldığında hareket düzgün bir şekilde oluşmak yerine aralıklı ve sert bir karakter kazanır. Akinezinin nedeni açık değildir. Bununla birlikte, limbik sistemde özellikle, *akumbens çekirdekte* dopamin salgısı, bazal gangliyonlardaki dopamin azalmasına paralel olarak azalır. Bunun motor aktivite için gerekli olan psişik dürtüyü akinezi oluşturacak ölçüde azaltabileceği belirtilmiştir.

L-Dopa Tedavisi. Parkinson'lu hastalara *L-dopa* verilmesi, genellikle hastalığın birçok semptomunu, özellikle rijidite ve akineziyi iyileştirir. Bunun nedeni şu şekilde açıklanabilir. L-dopa beyinde dopamine dönüştürülmekte, dopamin de kaudat çekirdekte ve putamende inhibisyon ile uyarılma arasındaki dengeyi yeniden oluşturmaktadır. Dopaminin tek başına verilmesi aynı etkiyi göstermez. Çünkü, dopamin kimyasal yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini geçemez; ancak yapıca çok az farklı olmasına rağmen L-dopa bariyeri geçebilir.

L-Deprenil Tedavisi. L-deprenil Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan diğer bir ilaçtır. Bu ilaç, salgılanan dopaminin parçalanmasından sorumlu olan monoamin oksidazı baskılar. Böylece, serbestlenen dopamin bazal gangliyonlarda daha uzun süre kalır. Ayrıca, bu tedavi anlaşılmayan nedenlerden dolayı, substansiya nigradaki dopamin salgılayan nöronlardaki hasarı da yavaşlatır. Bu yüzden, L-dopa'nın L-deprenil ile kombine edilmesi, bu ilaçların tek başına kullanılmalarına göre daha iyi bir tedavi sağlar.

Fetal Dopamin Hücrelerinin Transplantasyonu ile Tedavi. Dopamin salgılayan hücrelerin kaudat çekirdek ve putamene transplantasyonu (hücreler düşük olmuş fetüslerin beyinlerinden elde edilmektedir) Parkinson hastalığının tedavisinde kısa süreli başarı sağlamıştır. Fakat hücreler birkaç aydan fazla yaşamamaktadır. Eğer uzun süreli dayanıklılık sağlanırsa, bu belki de geleceğin tedavisi olacaktır.

Bazal Gangliyonlardaki Geribildirim Devresinin Ortadan Kaldırılması Yolu ile Tedavi. Parkinson hastalığındaki anormalliklerin çoğuna bazal gangliyonlardan motor kortekse gelen anormal sinyaller neden olur. Bu hastaları tedavi amacıyla, bu sinyallerin engellenmesi için birçok cerrahi girişimde bulunulmuştur. Birkaç yıldır, talamusun ventrolateral ve ventroanteriyor çekirdeklerinde hasar oluşturularak bazal gangliyonlardan kortekse uzanan geribildirim devresi bloke edilmiş ve değişik düzeyde başarı elde edilmiş, bazen de ciddi nörolojik hasar görülmüştür. Parkinsonlu maymunların subtalamusunda lezyon oluşturmak beklenmedik iyi sonuçlar doğurmaktadır.

Huntington Hastalığı (Huntington Koreası)

Huntington hastalığı genetik bir hastalıktır ve genellikle 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Başlangıçta bazı kaslarda seyirme hareketleriyle ve sonra bütün vücut hareketlerinde ilerleyici, ciddi bozukluklarla tanımlanır. Ayrıca, motor işlev bozukluklarına ağır bir bunama da eşlik eder.

Huntington hastalığındaki anormal hareketlere, beynin birçok yerinde bulunan asetilkolin salgılayan nöronların kaybı ile, putamen ve kaudat çekirdekteki GABA salgılayan nöron gövdelerinin kaybolmasının neden olduğu düşünülmektedir. Normalde GABA nöronlarının akson terminalleri, substansiya nigra ve globus pallidusta inhibisyona neden olmaktadır. Bu inhibisyonun ortadan kalkması, substansiya

nigra ve globus pallidusun sürekli ve aşırı uyarılmasını sağlar. Bu da hareketlerin bozulmasına sebep olur.

Huntington hastalığındaki bunama muhtemelen, GABA nöronlarının kaybı sonucu değil de, özellikle serebral korteksin düşünme alanlarındaki asetilkolin salgılayan nöronların kaybı sonucu ortaya çıkar.

Huntington hastalığına sebep olan anormal gen bulunmuştur. Bu gende, hastalığa yol açan nöron hücresinde bulunan *huntington* adı verilen anormal proteinin çok sayıda *glutamin* amino asidini kodlayan ve birçok defa tekrarlayan bir CAG kodonu vardır. Bu proteinin, hastalığa nasıl yol açtığı, bu konudaki araştırmalar için temel sorudur.

MOTOR KONTROL SİSTEMİNİN BİRÇOK BÖLÜMÜNÜN BÜTÜNLEŞTİRİLMESİ

Son olarak, hareketin genel kontrolü hakkında neler bilindiğini özetlemek gerekir. Bunu yapmak için, ilk önce farklı düzeylerdeki kontrolün bir özetini verelim.

OMURİLİK DÜZEYİ

Vücudun herhangi bir kısmını bir ağrı kaynağından uzaklaştıran programlı geriçekme refleksleri gibi, vücudun bütün kasları için lokal hareket kalıpları omurilikte programlanmıştır. Omurilik, yürüme sırasında ekstremitelerin ileri ve geri hareketleri, vücudun karşı tarafındaki resiprok hareketler veya dört bacaklı hayvanlarda arka ekstremitelerin ön ekstremitelere göre zıt hareketleri gibi ritmik, kompleks hareket modellerinin de merkezidir.

Omuriliğin bütün bu programları, motor kontrolün üst düzeyleri tarafından harekete dönüştürülebilir veya üst merkezler kontrolü ele geçirdikleri zaman bu programlar baskılanabilir.

ARKA BEYİN DÜZEYİ

Arka beyin vücudun genel motor kontrolü için iki ana görev yapar: (1) ayakta durabilmek için vücudun aksiyal tonusunu devam ettirir ve (2) dengeyi sağlamak amacıyla vestibüler aygıttan sürekli bilgi alarak farklı kaslarda farklı tonus derecelerinin sürekli değiştirilmesini sağlar.

MOTOR KORTEKS DÜZEYİ

Omuriliğe aktive edici motor sinyallerin çoğunu motor korteks sistemi sağlar. Bu sistem, kısmen motor hareketin çeşitli omurilik kalıpları arasına ardışık ve paralel emirleri yürürlüğe koymaktan sorumludur. Bu sistem, farklı modellerin şiddetini, zamanlamasını veya diğer özelliklerini de değiştirebilir. Kortikospinal sistem, gerektiğinde omurilik modellerini beyin sapı veya beyin korteksinden gelen yüksek-düzey modeller ile değiştirerek devre dışı bırakabilir. Korteks modelleri genellikle çok daha karmaşıktır ve pratik yapmakla "öğrenilebilir"dir. Ancak omurilik modelleri temelde kalıtsal ve "değiştirilemez"dir.

Serebellumun Bağlantılı İşlevleri. Serebellum kas kontrolünün bütün düzeylerinde görevlidir. Serebellum özellikle gerim refleksini artırmak için omurilik ile birlikte görev yapar. Kas kasılması sırasında beklenmedik ağır bir yükle karşılaştığında, uzun bir gerim refleks sinyali serebelluma kadar iletilir ve omuriliğe tekrar geri dönerek gerim refleksinin yüke karşı direnme etkisini kolaylaştırır.

Serebellum, beyin sapı düzeyinde vücudun postür hareketlerinin, özellikle dengenin gerektirdiği hareketlerin, sürekli, düzgün ve anormal osilasyonlara meydan vermeden yapılmasını sağlar.

Beyin korteksi düzeyinde ise, özellikle hareketin başlangıcında, güçlü ve hızlı kas kontraksiyonunun başlaması için ek motor güç sağlayan birçok yardımcı motor emirleri sağlar. *Serebellum*, hareketi istenilen noktada durdurmak için antagonist kasları tam zamanında ve uygun bir güçle uyarır. Ayrıca, serebellumun bu açma/kapama modelinin bütün yönlerinin deneyimle öğrenilebildiğine dair yeterli fizyolojik kanıt da bulunmaktadır.

Serebellum, motor planlamanın diğer bir düzeyinde de, serebral korteks ile birlikte görev yapar. Bir yöndeki hızlı bir hareketin, onu takip eden başka yöndeki hızlı bir harekete düzgün geçişi için gerekli olan kas kontraksiyonlarının önceden programlanmasına yardım eder. Bu görevi yapan nöron devresi beyin korteksinden serebellumun geniş lateral hemisferlerine geçer ve sonra kortekse geri döner.

Serebellum temelde kas hareketlerinin hızlı olması gerektiğinde görev yapar. Serebellum olmadan, yavaş ve hesaplanmış hareketler oluşabilir ancak amaca yönelik, iyi kontrol edilen hızlı ve istemli hareketleri ve özellikle hızlı bir hareketten diğerine düzgün geçişi sağlamak, kortikospinal sistem için zordur.

Bazal Gangliyonların Bağlantılı İşlevleri. Bazal gangliyonların motor kontrolde önemi, serebellumunkinden tamamen farklıdır. Bunların en önemli görevleri: (1) *hareketin* bilinçaltı fakat *öğrenilmiş kalıplarını* yerine getirmede kortekse yardım etmek ve (2) amaca yönelik bir ödevin gerçekleştirilmesi için bir arada yapılması gereken çok sayıda paralel ve ardışık hareket kalıplarının planlanmasına yardım etmektir.

Alfabenin farklı harflerini yazma, topu elle fırlatma ve daktilo ile yazma gibi motor kalıp çeşitlerinin yapılması için bazal gangliyonlara gereksinim vardır. Ayrıca, bu kalıpların, küçük veya büyük yazılması gibi değişimlerin yapılması dolayısıyla hareket kalıplarının boyutlarının kontrolü için de bazal gangliyonlar gereklidir.

Beynin düşünme sürecinde başlayan ve kişinin yüzüne vuran bir saldırgana verdiği ani motor cevabın veya beklenmedik bir kucaklama gibi yeni durumların her birine karşı gösterilen ardışık cevabın planlanması gibi aktivitelerin genel sırasını hazırlayan serebral korteks-bazal gangliyonlar devresi, diğer bir üst kontrol düzeyidir.

BİZİ HAREKETE GEÇİREN NEDİR?

Bizi, hareketsizlikten bir dizi hareketleri yapar duruma getiren nedir? Biz beynin motivasyon sistemlerini öğrenmenin başlangıcındayız. Beyin, talamusun altında, talamusun ön ve yanında yer alan daha eski bir çekirdeğe sahiptir. Bu çekirdek hipotalamus, amigdala, hipokampus, talamus ve hipotalamusun anteriyorunda yer alan septal bölge ve hatta serebral korteks ve talamusun eski bölgelerini içerir. Bunlar beynin birçok motor ve diğer işlevsel aktivitelerini başlatmak üzere birlikte görev yaparlar. Bu alanların hepsine birden beynin *limbik sistemi* denir. Bu sistem Bölüm 59'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Kaynaklar

Bastian AJ: Moving, sensing and learning with cerebellar damage. Curr Opin Neurobiol 21:596, 2011.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al: The pathophysiological basis of dystonias. Nat Rev Neurosci 9:222, 2008.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, et al: Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. Nat Rev Neurosci 12:327, 2011.

Eidelberg D, Surmeier DJ: Brain networks in Huntington disease. J Clin Invest 121:484, 2011.

Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI: Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. Nat Rev Neurosci 13:619, 2012.

Gittis AH, Kreitzer AC: Striatal microcircuitry and movement disorders. Trends Neurosci 35:557, 2012.

Heck DH, De Zeeuw CI, Jaeger D, et al: The neuronal code(s) of the cerebellum. J Neurosci 33:17603, 2013.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Okun MS: Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 367:1529, 2012.

Patel N, Jankovic J, Hallett M: Sensory aspects of movement disorders. Lancet Neurol 13:100, 2014.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei. Trends Neurosci 32:170, 2009.

Ramnani N: The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. Nat Rev Neurosci 7:511, 2006.

Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al: Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? Ann N Y Acad Sci 1147:196, 2008.

Shepherd GM: Corticostriatal connectivity and its role in disease. Nat Rev Neurosci 14:278, 2013.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.

Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G: Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. Physiol Rev 94:35, 2014.

Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E: Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. Physiol Rev 90:905, 2010.

Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek

Sinir sistemi yapıları içindeki en büyük bölüm olmasına karşın işlevlerine ilişkin en az bilgi sahibi olduğumuz oluşum, beyin korteksidir. Ancak, beyin korteksinin çeşitli bölümlerindeki zedelenmelerin veya bunlardaki özgül uyarılmanın etkilerini bilmekteyiz. Bu bölümde önce, beyin korteksinin işlevine ilişkin bilinen gerçekler tartışılacak, daha sonra düşünce süreçleri, bellek, duysal bilginin çözümlemesi ve benzeri işlevlere ilişkin sinirsel düzeneklerin temel kuramları kısaca tanıtılacaktır.

BEYİN KORTEKSİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

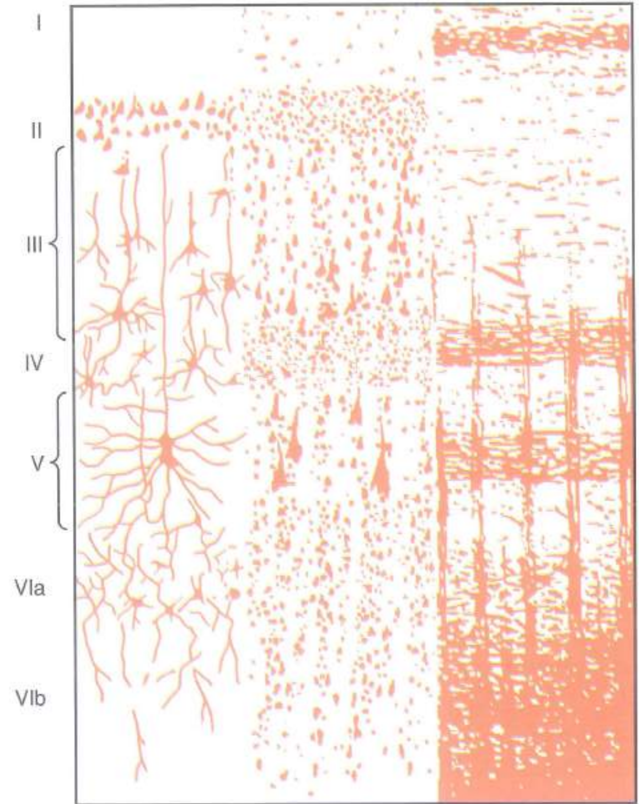
Beyin korteksinin işlevsel bölümü, beynin kıvrımlı yüzeylerini örten ince bir nöronlar katmanıdır. Bu katman yalnızca 2 ile 5 milimetre kalınlığında ve yaklaşık çeyrek metrekarelik bir alan kaplar. Tüm beyin korteksi *100 milyar* nöron içerir.

Şekil 58-1, farklı nöron türlerinin üst üste katmanlar oluşturduğu beyin korteksinin tipik histolojik yapısını göstermektedir. Nöronların çoğu, (1) *granüler* (stellat yani yıldız biçimli), (2) *füziform* (mekik biçimli) ve (3) *piramidal* tiptedir. Piramidal nöronlar biçimsel olarak piramide benzer.

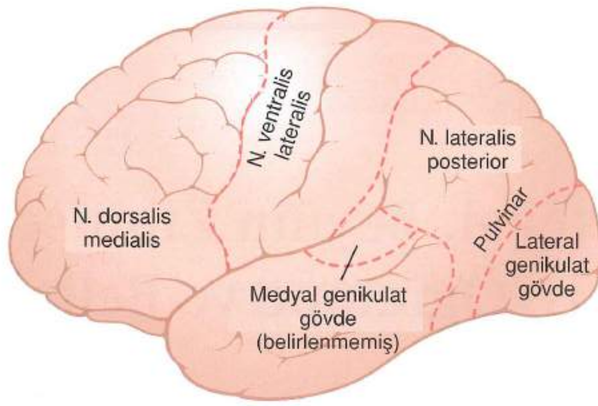
Granüler nöronlar genelde kısa aksonludur ve bu nedenle, beyin korteksi içindeki kısa uzaklıklarda sinirsel bilgi taşıma işlevi görürler. Bazıları, başlıca *glutamat* serbestleyenler uyarıcı özellikte; diğerleri de, başlıca *gama-aminobütirik asit (GABA)* serbestleyenler baskılayıcı özelliktedir. Beyin korteksinin duysal alanları ve duysal alanlar ile motor alanlar arasındaki asosiyasyon (ilişkilendirme) alanları, çok büyük yoğunluklarda granüler hücre içerir ve bu da, bu alanlara giren bilginin, önemli derecede işlendiğini düşündürür.

Piramidal ve füziform hücreler, korteksten hemen tüm diğer yapılara uzanan çıkış liflerinin kaynağını oluşturur. Piramidal hücreler, füziform hücrelerden daha büyüktür ve daha fazla sayıdadır. Piramidal nöronlar, hem omuriliğe uzanan uzun sinir liflerini, hem de beynin farklı oluşumları arasında uzanan subkortikal büyük lif demetlerini oluşturan aksonların doğduğu hücrelerdir.

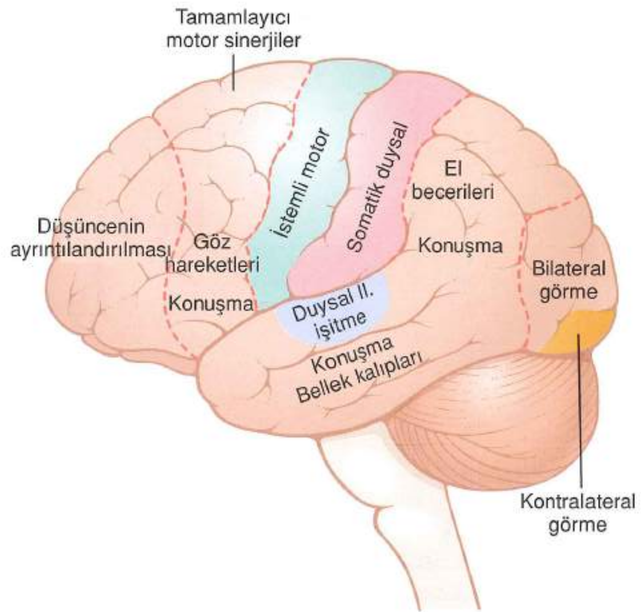
Şekil 58-1'in sağ yanında, beyin korteksinin farklı katmanları içinde yer alan sinir liflerinin tipik düzeni görülmektedir. Korteksin komşu alanları arasında çok sayıda *yatay liflerin* bulunduğuna; öte yandan *vertikal liflerin de* kortekse beynin alt bölümlerinden, hatta omurilik ya da serebral korteksin uzak bölgelerinden uzun asosiyasyon demetleriyle girdi getirip götürdüğüne de dikkat edin



Şekil 58-1. Beyin korteksinin yapısı, *I*, moleküler tabaka; *II*, dış granüler tabaka; *III*, piramidal hücre tabakası; *IV*, iç granüler tabaka; *V*, büyük piramidal hücre tabakası ve *VI*, fuziform veya poliform hücre tabakası. *(Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959'dan izinle alınmıştır.)*



Şekil 58-2. Talamusun özgül bölümleri ile bağlanan serebral korteks alanları.



Şekil 58-3. Nöroşirürjik girişimler sırasında korteksin elektriksel uyarımı ve kortikal bölgeleri zedelenmiş hastaların nörolojik bakılarından elde edilmiş insan serebral korteksi işlevsel alanları. *(Penfield ve Rasmussen'den alınarak: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York, Hafner, 1968.)*

Beyin korteksindeki özgül katmanların işlevleri, 48. ve 52. Bölümlerde tartışılmıştı. Bedenden beyine ulaşan duysal bilgilerin temel olarak, IV. katmanda sonlandığını yineleyelim. Temelde, beyinden çıkan sinyallerin en çok V. ve VI. katmandan doğduğunu, bunlardan beyin sapı ve omuriliğe uzanan uzun liflerin genelde V. katmandan, ve talamusa giden yolların çok büyük bir bölümünün de, VI. katmandan kaynaklandığını anımsayalım. I. II. ve III. katmanlar, korteks içindeki asosiyasyon işlevlerinin büyük bölümünü üstlenmiştir, özellikle II. ve III. katmanındaki çok sayıda nöron komşu kortikal alanlarla kısa yatay bağlantılar yapar.

SEREBRAL KORTEKS İLE TALAMUS VE DİĞER ALT MERKEZLER ARASINDAKİ ANATOMİK VE İŞLEVSEL İLİŞKİLER

Serebral korteksin tüm alanlarının, beynin derin yapıları ile çok yaygın iki yönlü gelen-giden aferent-eferent bağlantıları vardır. Bunlardan, özellikle talamus ile korteks arasındakileri vurgulamak gerekir. Korteksin tek başına zedelendiği durumlara göre, talamus ile birlikte zedelendiği durumlardaki serebral işlev yitimleri çok daha ciddidir; çünkü hemen tüm kortikal etkinlikler için korteksin talamus tarafından uyarılması gerekir.

Şekil 58-2 beyin korteksinin, talamusun özgül bölümleri ile bağlantılı alanlarını göstermektedir. Bu bağlantılar, talamustan kortekse ve korteksten aynı talamus bölgesine olmak üzere *iki* yönlü işler. Ayrıca, talamus ile bağlantıları kesildiğinde, buna uyan korteks alanına ilişkin işlevler hemen tümüyle yok olur. Bu işlevsel birliktelik nedeniyle ve gerek anatomik, gerekse fizyolojik bağlamda adeta tek bir birim gibi düşünüldüğünden, bazen, talamus ve korteks bir arada *talamokortikal sistem* olarak anılır. Duysal reseptörler ve duysal organlardan beyin korteksine uzanan yolaklar, koku duyusunun bazı duysal yolları dışında, hemen tümüyle talamustan geçerler.

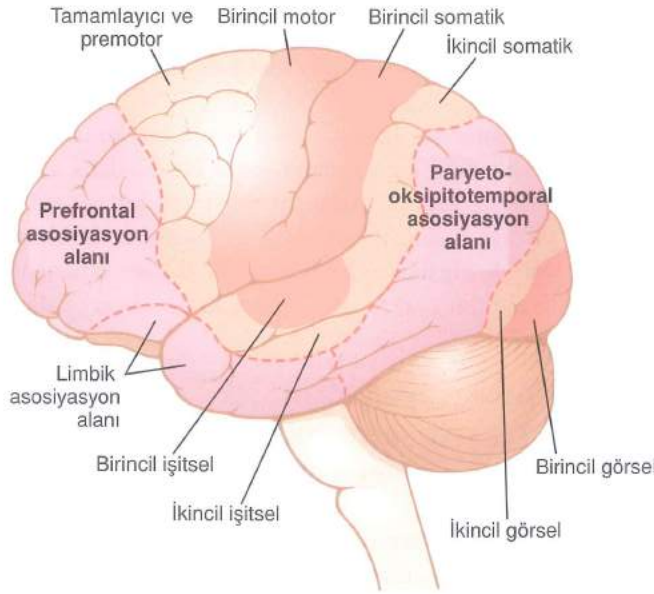
KORTEKSİN ÖZGÜL ALANLARININ İŞLEVLERİ

İnsanda yürütülen çalışmalar, beyin korteksinin farklı alanlarının ayrı işlevleri olduğunu göstermiştir. **Şekil 58-3**, Penfield ve Rasmussen'in, uyanık hastalardaki beyin, korteksinin elektriksel uyarımı ile veya beyin korteksine ait bazı bölümlerin sağaltım amaçlı çıkarılması sonucunda, hastaların nörolojik değerlendirilmeleri ile saptamış oldukları işlevlere ilişkin bir haritadır. Elektriksel uyarım uygulanan hastalar, uyarılma ile düşünceler ortaya çıktığını ve bazen hareketler deneyimlediklerini belirtmişlerdir. Bazıları arada bir de, kendiliğinden bir ses çıkarmış, hatta bir sözcük söylemiş ve uyarılmanın başka belirtilerini sergilemişlerdir.

Birçok farklı kaynaktan derlenmiş geniş çapta bilgi ile, **Şekil 58-4**'te görüldüğü gibi daha genel bir harita oluşturulmuştur. Bu şekil, daha önceki bölümlerde tartışılmış olan somatik duyu, görme ve işitme ile ilgili başlıca birincil ve ikincil duysal alanların yanısıra, başlıca birincil ve ikincil pre-motor ve tamamlayıcı motor alanları göstermektedir. Birincil motor alanların, belirli kas hareketlerini oluşturmak üzere özgül kaslarla bağlantıları bulunmaktadır. Birincil duysal alanlar, periferik duysal alanlardan beyine iletilen görsel, işitsel veya somatik özgül duyuları saptar.

İkincil alanlar, birincil alanlardaki sinyallere anlam kazandırır. Örneğin, tamamlayıcı ve premotor alanlar, birincil motor alan ve bazal gangliyonlar ile birlikte

çalışarak motor etkinliğin "kalıpları"nı (örüntülerini) sağlar. Duysal bağlamda ise, birincil alanlara birkaç santimetre uzaklıkta yerleşik ikincil duysal alanlar, özgül duysal sinyallerin anlamlarını çözümlemeye başlar. Bu yorumlar, (1) elde tutulan bir şeyin biçim ve dokusunun; (2) renk, ışık şiddeti, çizgi ve açıların yönleri ve diğer görsel ögelerin ve (3) işitsel sinyallerin içinde yer alan ses tonlarının anlamları ve tonların dizilimi ile ilgili olabilir.



Şekil 58-4. Beyin korteksinin birinci ve ikincil motor ve duysal alanlarla birlikte ana asosiyasyon alanlarının yerleşimleri.

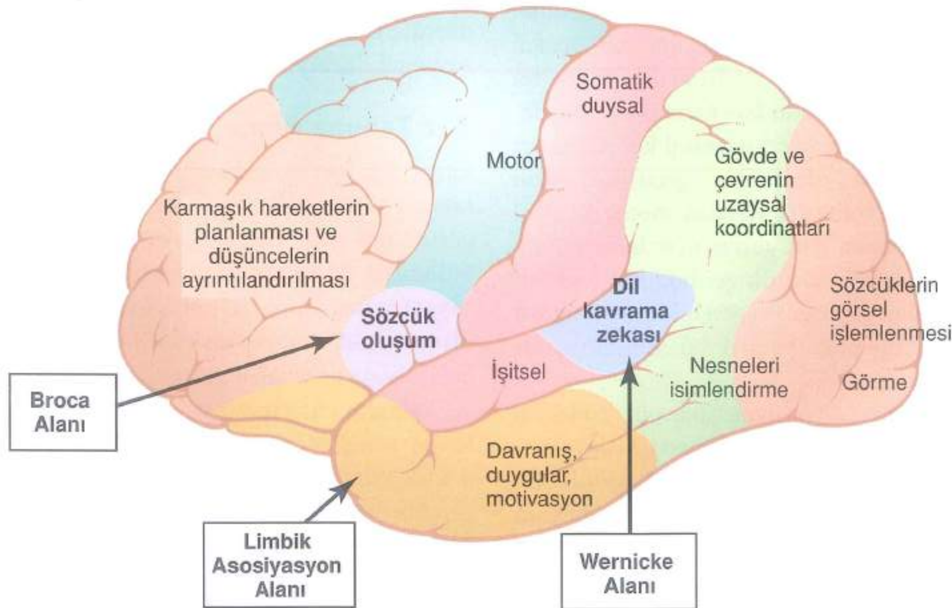
ASOSİYASYON (İLİŞKİLENDİRME) ALANLARI

Şekil 58-4, beyin korteksinde yer alıp da, birincil ve ikincil duysal ve motor alanların katı sınıflandırması dışında kalan birkaç geniş kortikal alanı da göstermektedir. Çok sayıdaki subkortikal yapının yanı sıra, hem motor, hem de duysal birincil ve ikincil alanlardan eşzamanlı sinyaller alıp, çözümledikleri için bu alanlara, *asosiyasyon alanları* denir. Ayrıca, bu alanların da kendi aralarında, *(1) paryeto-oksipitotemporal asosiyasyon alanı,* (2) *prefrontal asosiyasyon alanı* ve (3) *limbik asosiyasyon alanı* gibi bölümleri ve özelleşmiş alanları bulunmaktadır.

Paryeto-oksipitotemporal Asosiyasyon Alanı

Bu asosiyasyon alanı, önde somatik duysal korteks, arkada görsel korteks ve dışta da işitsel korteks ile sınırlanmış, büyük paryetal korteks ve oksipital korteks bölgelerinde yer alır. Tahmin edilebileceği gibi bu alan, çevresindeki tüm duysal alanlardan gelen sinyallerin üst düzeyde anlamlandırılarak çözümlenmesini ve yorumlanmasını sağlar. **Şekil 58-5**'te görüldüğü üzere, bu asosiyasyon alanının kendi içinde bile, uzmanlaşmış özgül işlevsel altalanlar bulunmaktadır.

Bedenin Uzamsal (Spasyal) Koordinatlarının Çözümlemesi. Arka paryetal korteksten başlayıp, üst oksipital kortekse uzanan bu alan, bedenin çevresine ilişkin olanların yanı sıra, bedenin tüm bölümlerinin uzamsal koordinatlarının sürekli olarak incelenmesini, çözümlenmesini sağlar. Bu alan, görsel bilgiyi posteriyor oksipital korteksten, eşzamanlı somatosensor bilgiyi ise anteriyor paryetal korteksten alır. Bütün bu bilgilerle, görsel, işitsel ve bedensel ortamın koordinatlarını hesaplar.



Şekil 58-5. Serebral korteksteki özgül işlevsel alanların haritası. Özellikle tüm insanların %95'inde sol yarı kürede yer alan dili kavrama ve konuşmadan sorumlu Wernicke ve Broca alanları görülmektedir.

Wernicke Alanı Dilin Kavranması Bağlamında Önemlidir. *Wernicke alanı* olarak anılan dili kavramaya ilişkin ana alan, *temporal lobun üst girusunun arka bölümündeki birincil işitsel kortekste* yer alır. İleride çok daha ayrıntılı olarak yeniden ele alınacak olan bu alan, tüm beyinde, yüksek zihinsel süreçler bağlamındaki en önemli bölgedir, çünkü entellektüel işlevlerin hemen tamamı dile dayanır.

Angüler Girus Alanı Dilin Görsel Ön-İşlemlenmesi (Okuma) İçin Gereklidir. Dili kavrama alanının arkasında ve temel olarak oksipital lobun anterolateral bölgesinde bulunan bu görsel asosiyasyon alanı, okunan sözcüklere ilişkin görsel bilginin Wernicke alanına aktarılmasını sağlar. Bu, *üst angüler girus alanı* da denilen bölge, görsel olarak algılanan sözcüklerin anlamlandırılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde, kişi konuşmayı işiterek kusursuz olarak kavrasa da, okuyarak kavraması olanaksızdır.

Nesnelerin İsimlendirildiği Alan. *Ön oksipital lobun ve arka temporal lobun en dış bölümleri* nesneleri isimlendirme alanıdır. Nesnelerin fiziksel nitelikleri temel olarak görsel girdilerle öğrenilirken, isimler temel olarak işitsel girdilerle öğrenilir. İsimler, dilin hem işitsel, hem de görsel olarak kavranması için olmazsa olmaz niteliktedir.

Prefrontal Asosiyasyon Alanı

57. Bölümde, prefrontal asosiyasyon alanının, hareketlerin karmaşık örüntülerini ve ardışıklığını tasarlamak üzere motor korteks ile yakın ilişki içinde çalıştığını görmüştük. Bu alan, bu işlevlerin desteklenmesi için, paryeto-oksipitotemporal asosiyasyon alanı ile prefrontal asosiyasyon alanını birleştiren çok büyük bir subkortikal demetten çok güçlü girdiler alır. Prefrontal korteks, bu demet aracılığı ile, özellikle etkin kas hareketleri tasarlamak üzere gerekli olan ve bedenin uzamsal koordinatları hakkında ön-çözümleme işleminden geçirilmiş olan duysal bilgilerini alır. Prefrontal alandan motor kontrol sistemine, motor planlama için geçen uyarıların büyük bölümü, bazal gangliyonlar-talamik geribildirim halkasının kaudat bölümünden geçerler. Bu geri bildirim döngüsü hareket uyarıların ardışık ve paralel bileşenlerinin bir çoğunu oluşturur.

Prefrontal asosiyasyon alanı, aynı zamanda, zihindeki "düşünce" süreçlerinin eyleme dönüştürülmesi için de zorunludur. Bu, belki de, prefrontal korteksin motor etkinlikleri de tasarlayabilme yetilerinin sonucudur. Bu alan, beynin çok geniş ve yaygın bölgelerinden kaynaklanan motor ve motor dışı bilgileri de işleyebilme ve bunlara ilişkin düşünce üretebilme yetilerine de sahip gibi görünmektedir. Aslında, prefrontal asosiyasyon alanı, sıklıkla, *düşüncelerin ayrıntılandırılması* için önemli olarak tanımlanmakta ve yeni düşünceleri, henüz beyne girerken bir araya getirmek için kullanılan kısa süreli bellek şekli olan "işleyen (işler) bellekte" biriktirdiği belirtilmektedir.

Broca Alanı Sözcük Oluşturma Süreci için Sinirsel Devreleri Sağlar. **Şekil 58-5**'te gösterilen Broka alanının bir bölümü, arka dış prefrontal kortekste, bir bölümü de premotor alanda yerleşiktir. Tek tek sözcüklerin, hatta kısa tümceciklerin tanımı için tasarımların ve motor kalıpların doğduğu ve eyleme geçirildiği yer burasıdır. Bu bölümde ileride daha ayrıntılı biçimde yeniden tartışılacağı üzere, bu alan, temporal asosiyasyon korteksinde bulunan Wernicke'nin dil kavrama merkezi ile çok yakın ilişki içinde çalışır.

Dil öğrenme ile ilgili özellikle ilginç bir keşife göre kişi, önce bir dili öğrenir, daha sonra bir dil daha kazanırsa, birinciye ilişkin alandan ikincisi için bir yer ayrılmakta ve her birine ilişkin ayrı ayrı alanlar, birbirine bitişik olarak oluşmaktadır. Oysa, iki dil de eşzamanlı öğrenilirse, bu iki dil kortekste aynı alanı paylaşmaktadırlar.

Limbik Asosiyasyon Alanı

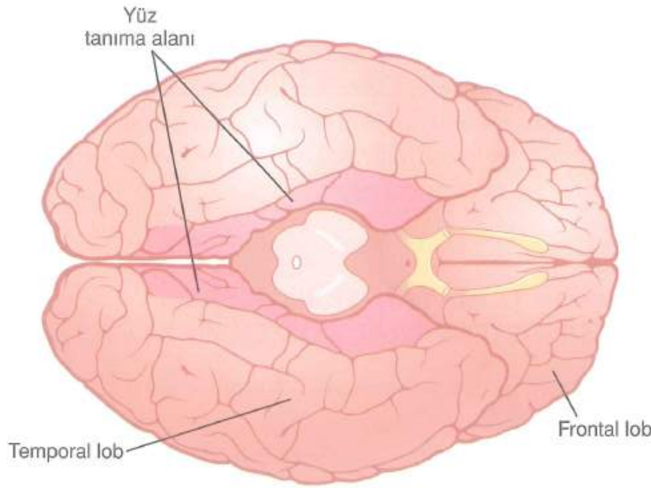
Şekil 58-4 ve **Şekil 58-5**'te görülen bir diğer asosiyasyon alanı da *limbik asosiyasyon alanı* olarak anılır. Bu alan, temporal lobun ön ucu, frontal lobun ventral bölümü ve her bir beyin yarıküresinin içe bakan yüzeylerinin derininde bulunan singülat girusta yer alır. Birincil olarak *davranış, duygular ve motivasyon* ile ilgilidir. Limbik korteks, 59. Bölümde öğreneceğimiz, çok daha geniş bir sistem olan ve beynin orta taban bölümlerinde bulunan karmaşık sinirsel yapıları da içeren limbik sistemin yalnızca bir bölümünü oluşturur. Limbik sistem, beynin diğer alanlarını etkinleştirmek için gerekli olan duygusal dürtüleri, hatta, öğrenme süreci için zorunlu olan motivasyonel dürtüyü sağlar.

Yüz Tanıma Alanı

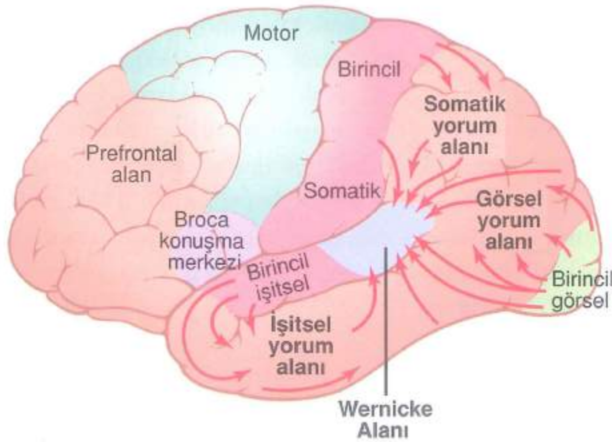
İlginç bir beyin anomalisi olan *prosopagnozi*, yüzleri tanıma yeteneğinin kaybıdır. Bu durum, **Şekil 58-6**'da görüldüğü gibi, her iki oksipital lobun içe bakan alt bölümleri ile temporal lobların içe bakan ön yüzeyleri yaygın zedelenmeye uğramış kişilerde ortaya çıkar. Garip olan, bu yüz tanıma kaybına eşlik eden belli başlı başka beyin işlevi anomalisi görülmemesidir.

Yalnızca yüz tanıma işlevi için beyin korteksinde böylesine geniş bir alan ayrılmış olması şaşırtıcı gelebilir. Ancak, günlük uğraşlarımızın çoğu, diğer kişilerle ilişkiyi gerektirdiğinden bu zihinsel işlevin önemi anlaşılabilir.

Yüz tanıma alanının oksipital bölümü görsel korteks ile sürer. Temporal bölümü ise, 59. Bölümde göreceğimiz üzere, duygular, beynin uyarılması ve kişinin çevresine karşı geliştirdiği davranışsal yanıtların denetimi ile yakından ilgili olan limbik sistem ile ilişkilidir.



Şekil 58-6. Yüz tanıma alanları, beynin alt yüzeyinde oksipital ve temporal lobların içi tarafındadır. (*Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979'dan izinle alınmıştır.)*



Şekil 58-7. Duygusal deneyimlerin yorumlandığı genel düzeneği oluşturan somatik işitsel ve görsel asosiyasyon alanların düzenlenmesi. Bunların tümü aynı zamanda temporal lobun arka-üst bölümünde yer alan Wernicke alanına da girdi sağlar. Frontal lobda yer alan prefontal alan ve Broca konuşma alanına da dikkat ediniz.

ARKA ÜST TEMPORAL LOBUN KAVRAYARAK YORUMLAMA İŞLEVİ—"WERNICKE ALANI": GENEL YORUMLAMA ALANI

Bedensel, görsel ve işitsel asosiyasyon alanları, hep birlikte, **Şekil 58-7**'de görüldüğü gibi, temporal, paryetal ve oksipital lobların birleştiği temporal lobun arka üst bölgesinde buluşurlar. Farklı duysal yorum alanlarının bu buluşma ve ortak etki bölgesi, beynin baskın olan tarafında (sağ elini kullanan hemen herkeste *beynin sol yarıküresinde)* özellikle daha çok gelişmiştir. Bu bölge tek başına, *zeka* denilen en üst düzey beyin işlevlerinin kavrama süreçlerinde, korteksteki diğer tüm bölgelerden çok daha büyük bir rol oynar. Bu nedenle, bu bölgeye, genel önemine dikkat çekmek üzere, *genel yorum alanı, gnostik alanı, idrak alanı, tersiyer asosiyasyon alanı* gibi farklı adlar verilmiştir. Bunlardan en iyi bilineni, bu alanın zihinsel süreçlerdeki özel önemini ilk kez betimlemiş olan anatomist *Wernicke'yi* onurlandırmak üzere verilmiş olan addır.

Wernicke alanı ağır derecede zedelenmiş bir kişi çok iyi işitebilir, hatta değişik sözcükleri tanıyabilir; ancak, bu sözcükleri, bir düşünceyi tanımlayacak biçimde anlamlı bir sıra ve düzene koyamaz. Benzer biçimde, kişi yazıları okuyabilse de anlamını kavrayamaz.

Bilinci açık bir kişinin Wernicke alanına uygulanan elektriksel uyarım, arasıra çok karmaşık düşüncelerin doğmasına yol açar. Eğer, uyarıcı elektrot, ilgili talamus bağlantı alanlarına yaklaşacak kadar derine yerleştirilirse, bu etki daha sık ve belirgin olur. Bu deneyimsel düşünceler, çocukluk döneminden kalma görsel imgeler, özgül bir ezgiye ilişkin işitsel halüsinasyonlar, hatta belirli bir kişi tarafından söylenmiş bir önerme bile olabilir. Bu nedenle, Wernicke alanının etkinleştirilmesi ile, tek tek anılar başka yerlerde saklanıyor olsa bile, birden fazla duysal modaliteyi içeren karmaşık bellek kalıplarının (örüntülerinin) canlandırıldığı düşünülmektedir. Bu kanı Wernicke alanının duysal deneyimlerle ilgili farklı örüntülerin karmaşık anlamlarının çözümlenmesi ve yorumlanması bağlamındaki önemi ile uygunluk içindedir.

Angüler Girus—Görsel Bilginin Yorumlanması.

Angüler girus, arka paryetal lobun en alt bölümünde ve Wernicke alanının hemen arkasında yer alan ve arkadan da oksipital lobun görsel alanları ile birleşen bölgedir. Wernicke alanı sağlamken, angüler girus zedelenirse, kişi, işitsel deneyimleri her zamanki gibi yorumlayabilir, ancak görsel korteksten Wernicke alanına akan görsel deneyimler engellenmiştir. Bu nedenle kişi, sözcükleri görse, hatta bunların sözcükler olduğunu bilse bile, anlamlarını çözemez. Bu duruma *disleksi* veya *sözcük körlüğü* denir.

Wernicke alanının, beynin en üst düzey zihinsel işlevlerini işlemedeki en önemli alan olduğunu bir kez daha vurgulayalım. Erişkinde bu alanın yitirilmesi, genellikle bundan sonraki yaşamın bunama ile birlikte süreceği anlamına gelir.

Baskın Beyin Yarıküresi Kavramı

Konuşma ve motor denetim alanları işlevleri olduğu kadar Wernicke alanı ve angüler girusun genel çözümleme, yorumlama işlevleri de, bir beyin yarıküresinde, diğerine göre çok daha ileri derecede gelişmiştir. Bu yüzden, bu yarıküreye, *baskın yarıküre* denir. İnsanların yaklaşık yüzde 95'inde, sol yarıküre baskın taraftır.

Doğumda bile, yenidoğanların yarıdan fazlasında, ileride Wernicke alanı olarak gelişecek olan beyin bölgesi, sol yarıkürede, sağdakinden yüzde 50 daha geniş bir yer

kaplar. Bu yüzden, beynin sol yanının sağ yanı üzerinde baskın olmasını anlamak kolaydır. Ancak, erken çocukluk döneminde bir nedenle sol yarıküre zedelenir veya cerrahi olarak çıkarılırsa, beynin karşı yarıküresi baskın nitelikler geliştirir.

Bir yarıkürenin diğeri üzerinde baskınlık oluşturabilme yetisi aşağıdaki kuram ile açıklanmaktadır: "Zihin", dikkatini, belirli bir anda, başlıca tek bir temel düşünceye yöneltmektedir. Olasılıkla, sol arka temporal lob, doğumda genellikle sağdakine göre daha büyük olduğundan, sol yan normal olarak sağdakinden daha çok kullanılmaya başlar. Bu erken dönem itibariyle, kişinin dikkatini daha iyi gelişmiş olan yana yönlendirme eğilimi nedeniyle, erken davranan beyin yarıküresinde öğrenme oranı hızla artarken, daha az kullanılan karşı yanda öğrenme daha zayıf kalır. Böylece, sol yan sağ yana göre baskın olur.

İnsanların yüzde 95'inde, sol temporal lob ve angüler girus baskındır. Geriye kalan yüzde 5'inde ise, ya iki taraf da eşzamanlı olarak eşit düzeyde işlev görmek üzere gelişir, ya da daha az görüldüğü üzere, sağ taraf tam anlamıyla gelişerek baskın olur.

Daha ileride de tartışılacağı üzere, frontal ara lobun daha dış bölümünde yerleşik premotor konuşma alanı olan Broca alanı da, hemen her zaman beynin sol yanında baskındır. Bu konuşma alanı, larinks, solunum ve ağız kaslarının eşzamanlı olarak uyarılması yolu ile sözcüklerin oluşturulmasını sağlar.

Ellerin denetiminden sorumlu motor alanlar da, 10 kişiden 9'unda beynin sol yanında yer alır ve bu nedenle de insanların çoğunluğu sağ elini baskın kullanır.

Motor alanların çoğunda olduğu gibi temporal lob ve angüler girusun çözümleme, yorumlama alanlarının yalnızca sol yarıkürede daha iyi gelişmiş olmasına karşın bu alanlar, her iki yarıküreden duysal bilgi alır ve her iki yarıkürede de motor etkinlikleri denetleyebilir. Bu amaçla, iki yarıküre arasındaki iletişim için temel olarak *korpus kallosum* yolakları kullanılır. Bu çapraz etkileşim düzenlemesi, beynin iki yanı arasındaki girişimi (interferans) önler. Eğer bu düzenleme olmasaydı, gerek düşünceler, gerekse motor yanıtlarda karmaşa yaşanırdı.

Dilin, Wernicke Alanının İşlevi ve Zihinsel İşlevlerdeki Rolü

Duysal deneyimlerimizin önemli bir bölümü, beyindeki bellek alanlarına depolanmadan ve diğer zihinle ilişkili amaçlar için işlenmeden önce, dildeki eşdeğer karşılıklarına dönüştürülür. Örneğin, bir kitap okuduğumuzda, belleğimizde, basılı sözcüklerin görsel imgelerini değil, sözcüklerin kendisini veya dildeki anlamlarını ve uyandırdıkları düşünceleri saklarız.

Baskın yarıkürenin dilin çözümlenmesi ve yorumlanmasını sağlayan duysal bölümü, Wernicke alanıdır ve burası, temporal lobun hem birincil, hem de ikincil işitme alanları ile yakın ilişkilidir. Bu yakın ilişkinin nedeni, olasılıkla, dil ile ilk tanışmanın işitme yolu ile olmasıdır. Daha sonraları, okuma aracılı görsel dil kavrama yetisi gelişir ve yazılı sözcüklerle iletilen görsel bilgi, olasılıkla, bir görsel asosiyasyon alanı olan angüler girusa ve oradan da baskın temporal lobda zaten gelişmiş olan Wernicke dil yorumlama alanına geçer.

BASKIN OLMAYAN YARIKÜREDEKİ OKSİPİTOTEMPORAL KORTEKSİN İŞLEVLERİ

Erişkinde, baskın yarıküredeki Wernicke alanı zedelendiğinde, kişi, okuma, matematiksel işlem yapma, hatta mantıksal problemleri düşünme gibi dil ve sözel simgelerle ilişkili tüm zihinsel işlevlerini yitirir. Bu işlevlerden, bazıları için karşı yarıkürenin temporal lob ve angüler girusunun kullanıldığı birçok diğer yorumlama yetisi ise korunmuştur.

Baskın olmayan yarıküre hasarı bulunan hastalarda yürütülen psikolojik çalışmalar, bu yarıkürenin, müzik, sözel olmayan görsel deneyimler (özellikle görüntüsel kalıplar), kişi ile çevresindekiler arasındaki uzamsal ilişkiler, "beden dili"nin önemi, insan seslerinin tonlaması ve olasılıkla, el, kol, ayak ve bacakların kullanıldığı bedensel deneyimlerin anlaşılması ve yorumlanması bağlamında özellikle önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden "baskın" yarıküreden sözettiğimizde, bu baskınlık temel olarak dile bağlı entellektüel yetileri kapsar, baskın olmayan yarıküre, diğer bazı zeka tipleri için baskın olabilir.

PREFRONTAL ASOSİYASYON ALANLARININ YÜKSEK ZİHİNSEL İŞLEVLERİ

Yıllardan beri, prefrontal korteks, insandaki "gelişmiş zeka"nın yerleşim yeri olarak düşünülmüştü. Bunun temel nedeni, insan prefrontal alanlarının, maymunlardakine göre çok daha belirgin olması ve bu özelliğin, bu iki türün beyinleri arasındaki en önemli farkı oluşturmasıdır. Ancak, yine de, prefrontal alanların, yüksek zihinsel işlevler bağlamında, diğer beyin bölümlerinden daha önemli olduğunu göstermeye yönelik çabalar başarısız kalmıştır. Aslında, baskın yarıkürede arka üst temporal lobdaki dili kavrama alanları (Wernicke alanı) ile buna bitişik angüler girus bölgesinin zedelenmesi, prefrontal korteksin zedelenmesine göre zihne, çok daha ağır derecede zarar vermektedir. Ancak, daha az tanımlanabilir olsalar bile, prefrontal alanların da kendilerine özgü ve oldukça önemli zihinsel işlevleri bulunmaktadır. Bu işlevleri anlatmak için en iyi yol, bu alanlar işlev-dışı kaldıklarında, hastada nelerle karşılaşma olasılıkları doğabileceğini gözden geçirmektir.

Birkaç on yıl önce, henüz psikiyatrik hastalıkların tedavisi için modern ilaçlar kullanılmazken, bazı psikotik depresyon hastalarının, *prefrontal lobotomi* adı verilen ve beynin prefrontal alanları ile diğer bölümlerini cerrahi olarak ayıran bir girişimden önemli derecede yararlandıkları görülmüştür. Bu girişim, kafatasının dış frontal bölgesinde iki yandan açılmış olan deliklere künt ince bir bistüri ile girilip, prefrontal lobların arka kenarlarında yukarıdan aşağıya kesi oluşturmak yolu ile gerçekleştirilmekteydi. Daha sonra bu hastalardaki araştırmalar aşağıdaki zihinsel değişiklikleri ortaya koydu:

1. Hastalar, karmaşık sorunları çözme yeteneklerini yitirdiler.
2. Karmaşık hedeflere ulaşmak üzere, sıralı olarak ödevleri bir arada yerine getiremez oldular.
3. Aynı anda, birkaç işi bir arada yapmayı öğrenemez oldular.
4. Saldırganlık düzeyleri, bazan çok belirgin olmak üzere düştü ve genelde tutkularını yitirdiler.
5. Olaylar karşısındaki toplumsal tepkileri, sıklıkla uygunsuzdu; ahlaksal değerlerini yitirdiler; özellikle, cinsellik, işeme ve dışkılama ile ilgili çekinme ve mahremiyet düşünceleri yok oldu.
6. Hastalar hala konuşabiliyor ve konuşulanları anlayabiliyorlardı; ancak, düşünce dizinleri oluşturamıyor veya sürdüremiyorlardı. Duygu durumları, sevecenlik, kibarlık ile öfke, şiddet ve coşku ile çıldırmışlık arasında hızla değişebiliyordu.
7. Hastalar, yaşamları boyunca alışık oldukları motor işlev kalıplarının pek çoğunu hala becerebilseler bile, bunları amaçsız ve yersiz olarak sergiliyorlardı.

Bu bilgiler ışığında, prefrontal asosiyasyon alanlarının işlevlerine ilişkin anlayışımızı, aşağıdaki gibi toparlayabiliriz:

Azalmış Saldırganlık ve Uygunsuz Toplumsal Tepkiler. Bu iki özellik, olasılıkla, beynin alt yüzündeki frontal lobun ön bölümlerinin yitimi ile oluşmaktadır. Daha önce açıklandığı ve **Şekil 58-4** ve **Şekil 58-5**'te görüldüğü gibi bu alan, prefrontal asosiyasyon korteksi değil, limbik asosiyasyon korteksinin bir bölümüdür. Bölüm 59'da ayrıntılı olarak tartışılacağı üzere, bu limbik alan davranışın denetimine yardımcı olur.

Amaca Yönelememe veya Ardışık Düşünceyi Sürdürememe. Bu bölümde daha önce, prefrontal asosiyasyon alanlarının, beynin çok yaygın alanlarından bilgi alabileceğini ve bu bilgileri belirli hedeflere ulaşmak için daha derin düşünce kalıpları oluşturmak üzere kullanabileceğini öğrenmiştik.

Prefrontal korteksi çıkarılmış veya zedelenmiş olan insanlar düşünebilse bile, mantıksal sıralı bir düşünce akışını ancak birkaç saniye veya en çok bir dakika boyunca becerebilir ve sergileyebilirler. Böylesi durumdaki sonuçlardan biri de, bu kişilerin *asıl düşünce konularından kolayca çeldirilebilmeleridir*. Oysa, prefrontal korteksi işlevsel olan kişiler, çeldiricilere aldırmaksızın düşünce hedeflerini tamamlamak üzere kendilerini odaklayabilir ve yönlendirebilirler.

Düşüncelerin Geliştirilmesi, Öngörme ve Yüksek Zihinsel Süreçlerin Prefrontal Alanlar Tarafından Gerçekleştirilmesi—"İşleyen Bellek" Kavramı. Psikolog ve nörologlar tarafından prefrontal alanlarla ilişkilendirilen bir başka işlev de *düşüncelerin ayrıntılandırılmasıdır*. Yalın anlatımla bu, çoğul kaynaktan derlenen bilgilerin derinlik ve soyutluk gibi ileri ve ince niteliklerinin geliştirilmesidir. Prefrontal lobları çıkarılmış filojenezi daha aşağı türden hayvanlardaki psikolojik testler, bu hayvanların, çok kolayca çeldirilebildikleri ve olasılıkla, bellekte depolamaya olanak tanıyacak kadar bir süre bile dikkatlerini toplayamadıkları için, ardısıra sunulan duysal bilgileri, geçici bellek bağlamında bile izleyemediklerini ortaya koymuştur.

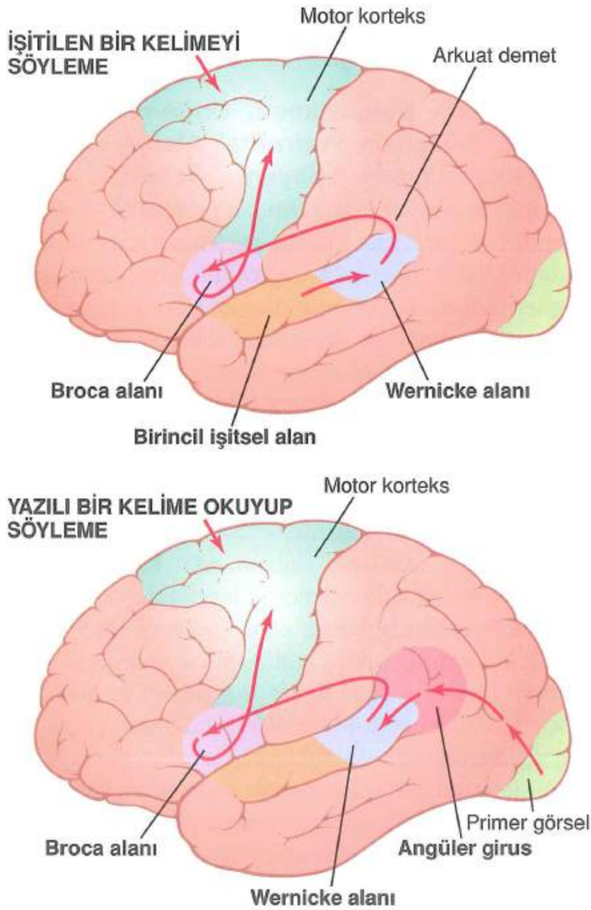
Prefrontal alanların, eşzamanda karşılaşılan farklı nitelik ve nicelikteki bilgileri izleyebilme ve bu bilgileri, gereğinde, onları izleyecek olan düşüncelerle bütünleştirmek üzere anında çekip, kullanabilme yeteneğine, beynin "işleyen (işler) belleği" denir. Bu işlevsel özellik, beynin, yüksek zihinsel etkinlikler olarak tanımladığımız işlevlerini açıklamaktadır. Aslında, araştırmalar, prefrontal alanların, değişik tipte geçici bellek depolamak üzere, her bir tipe özel, farklı bölümlere ayrıldığını göstermiştir. Örneğin, bir alan nesnelerin biçim ve şekline, bir alan bedenin bir bölümüne ve bir başka alan da hareketlere ilişkin geçici bellek bilgilerini saklamak üzere uzmanlaşmıştır.

İşleyen belleğin tüm bu geçici parçacıklarını birleştirmek yolu ile biz, (1) ileriyi görmeyi, ileriye yönelik düşünmeyi, (2) geleceği tasarlayabilmeyi, (3) gelen duysal sinyal karşısındaki ilk tepkiyi geciktirerek, bu sinyalleri en doğru tepkiyi düzenleyecek biçimde değerlendirecek zamanı kazanmayı, (4) motor eylemlerin sonucunu henüz gerçekleşmeden öngörebilmeyi, (5) karmaşık matematiksel, hukuksal veya felsefi sorunları çözmeyi, (6) tüm bilgi yollarını bağıntılandırarak, çok seyrek görülen bir hastalığı tanıyabilmeyi ve (7) etkinliklerimizi ahlaksal kurallar ile uygunluk içinde yönetmeyi becerebiliriz.

Beynin İletişimdeki İşlevi—Dilin Girdileri ve Çıktıları

İnsanlarla daha aşağı hayvanlar arasındaki en önemli farklardan biri, insanların birbiri ile iletişim kurabilmesidir. Dahası, nöropsikolojik testler, kişinin diğerleri ile iletişim kurabilme becerisini ölçüp değerlendirebildiğinden, iletişim ile ilişkili duysal ve motor sistemlere ilişkin bildiklerimiz, diğer tüm beyin korteksi bölümü işlevlerine ilişkin bildiklerimizden daha çoktur. **Şekil 58-8**'deki sinirsel yolakların anatomik haritasının da yardımı ile korteksin iletişimdeki işlevini gözden geçireceğiz. Buradan yola çıkarak, duysal çözümlemenin ve motor denetimin ilkelerinin iletişime nasıl etkide bulunduğu kolayca anlaşılabilir.

İletişimin iki yönü vardır: Birincisi, kulaklar ve gözlerle ilgili *duysal yönü* veya konuşma girdileri; ikincisi, vokalizasyon (seslendirme) ve denetimi ile ilgili *motor yönü* veya konuşma çıktıları.



Şekil 58-8. İşitilen bir sözcüğü algılamak ve sonra aynı sözcüğü söylemek için beyinde kullanılan yollar (üstte) ve yazılı bir sözcüğün okunarak algılanıp, sonra söylenmesinde kullanılan yollar (altta) *(Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979'den izinle alınmıştır.)*

İletişimin Duysal Yönü.

Bu bölümde daha önce, korteksin *işitsel* veya *görsel asosiyasyon alanlarına* ilişkin bölümlerinin zedelenmesi sonucunda, söylenmiş olan veya yazılı sözcükleri anlama güçlükleri oluşacağını belirtmiştik. Bu yeti yitimlerine, sırası ile *işitsel reseptif afazi* ve *görsel reseptif afazi* veya daha yaygın deyişle, *sözcük sağırlığı* ve *sözcük körlüğü* (ya da *disleksi)* denir.

Wernicke Afazisi ve Global Afazi. Bazı kişiler, söylenmiş veya yazılı sözcükleri anlasalar bile *tanımlanan düşünceyi çözümleyemez, anlamlandıramaz ve yorumlayamazlar.* Bu durum en sık, *baskın yarıküredeki arka üst temporal girusta yer alan Wernicke alanının* zedelenmesi sonucu görülür. Bu nedenle, bu tip konuşma bozukluğuna *Wernicke afazisi* denir.

Wernicke alanındaki lezyon, (1) geriye, angüler girus bölgesine, (2) aşağıya, temporal lobun alt bölümlerine ve (3) yukarıya, Sylvius yarığına doğru yayılmışsa, kişinin, dili anlama ve iletişim bağlamında tümüyle bunadığı düşünülür ve bu duruma, *global afazi* adı verilir.

İletişimin Motor Yönü

Konuşma süreci, iki temel zihinsel işlem evresi içerir: (1) Zihinde, belirtilecek düşüncelerin oluşturulması ve kullanılacak sözcüklerin seçimi ve (2) ses oluşturmanın motor yönetimi ile asıl ses oluşturma eylemi.

Düşüncelerin oluşturulması ile sözcük seçiminin çoğu, beynin duysal asosiyasyon alanlarının işlevidir. Yine, üst temporal girusun arka bölümündeki Wernicke alanı, bu yetenek için en önemli bölgedir. Bu yüzden, Wernicke afazili veya global afazili bir kişi, iletişimde yer alacak düşünceleri oluşturamaz. Eğer, zedelenme daha hafifse, düşünceleri oluştursa bile, bunları belirtmek için gerekli olan sözcükleri uygun biçimde birleştirmeyi ve sıralamayı beceremez. Kişi bazen, sözcükleri akıcı biçimde söyleyebilse bile bunlar bir anlam oluşturamaz.

Broca Alanının Yitimi Motor Afaziye Neden Olur. Bazen kişi söylemek istediklerine karar verebilir; ancak vokal sistemler, niyetlendiği sözcükleri değil de, yalnızca bazı sesleri oluşturup, çıkarabilir. Motor afazi denilen bu durum, Şekil 58-5 ve Şekil 58-8'de görüldüğü üzere, insanların *yüzde 95'inde, beyin korteksinin, sol yarıküre prefrontal ve premotor yüz bölgelerinde yerleşik Broca konuşma alanının* zedelenmesi sonucu ortaya çıkar. Yani, larinks, dudaklar, ağız, solunum sistemi ve konuşmanın diğer yardımcı kaslarının yönetimi için edinilmiş olan *ustalıklı motor örüntülerin* doğduğu alan burasıdır.

Artikülasyon (akıcılık). Son olarak, konuşmanın tamamlayıcı öğesi saydığımız artikülasyon eylemi vardır. Artikülasyon, ağız, dil, larinks, ses telleri ve diğer konuşma aygıtlarının birbirini izleyen seslerin tonlaması, zamanlaması ve şiddetlerindeki hızlı değişimlerden sorumlu kas hareketleri anlamına gelir. Bu kasları, *motor korteksin yüz ve larinkse ilişkin* bölümleri yönetir. *Serebellum, bazal gangliyonlar ve duysal korteks* hep birlikte, kas kasılmasının şiddet ve sırasını düzenlemeye yardım eder. Bölüm 56 ve 57'de betimlenmiş olan bazal gangliyon ve serebellum kaynaklı geribildirimlerin burada çok önemli rolü vardır. Bu bölgelerden herhangi birinin zedelenmesi sonucunda, düzgün ve anlaşılır konuşma tümden veya göreceli olarak bozulur.

Özet

Şekil 58-8 iletişimin temel yolaklarını göstermektedir. Şeklin üst yarısında, işitme ve konuşma ile ilgili yolaklar görülmektedir. Olayların sırası şöyledir: (1) Birincil işitsel alanda, sözcükleri şifreleyen ses sinyallerinin karşılanması, alınması, (2) sözcüklerin Wernicke alanında yorumlanması, (3) belirtilecek düşünce ve söylenecek sözcüklerin yine Wernicke alanında belirlenmesi, (4) sinyallerin Wernicke alanından Broca alanına, *arkuat demet* tarafından iletilmesi, (5) Broca alanındaki sözcük oluşturmayı denetleyen becerisel motor programların etkinleştirilmesi ve (6) konuşma kaslarını yönetmek üzere uygun sinyallerin ilgili motor kortekse iletilmesi.

Şeklin alt yarısında, okuma ve ardından, buna karşılık olarak konuşma süreçlerindeki benzer veya farklı karşılaştırılabilir aşamalar görül-mektedir. Burada, sözcükler için ilk karşılama ve kabul (resepsiyon) alanı, birincil işitsel alan değil, birincil görsel alandır. Daha sonra bilgi, *angüler girus bölgesinde,* yorumlamanın erken evresindeki işlemlerden geçmekte ve sonuçta, Wernicke alanında tam anlamı ile tanınmakta ve anlamlandırılmaktadır. Buradan sonraki etkinlik akışı, söylenmiş olan söze yanıt süreci ile tümüyle aynı aşamaları izlemektedir.

KORPUS KALLOZUM VE ANTERİYOR KOMİSÜRÜN DÜŞÜNCELER, ANILAR, EDİNİLMİŞ EĞİTİM VE DİĞER BİLGİLERİ İKİ SEREBRAL YARIKÜRE ARASINDA AKTARMA İŞLEVİ

Korpus kallozumun lifleri, iki beyin yarıküresindeki karşılıklı kortikal alanların—yalnızca temporal lobların ön bölümleri dışındaki—neredeyse tümü arasında, iki yönlü bağlantı sağlar. Özellikle *amigdalayı* da kapsayan bu temporal alanlar, ön komisürden geçen liflerle birbirine bağlanır.

Korpus kallozumdaki lif sayısının çok çok yüksek olması, çok eskiden beri, bu kitlesel oluşumun iki hemisferi bağlama ve bağıntılandırma gibi çok önemli bir işlev üstlendiğini düşündürmüştür. Ancak, laboratuvar hayvanlarında korpus kallozumun deneysel olarak zedelendiği durumlarda, beyin işlevlerindeki aksamaları saptamak önceleri güç olmuştur. Bu yüzden korpus kallozumun işlevi uzun bir süre gizemini korumuştur. Daha yakın geçmişten günümüze, uygun biçimde tasarlanmış modellemeler üzerindeki deneyler, korpus kallozum ve ön komisürün çok önemli işlevleri olduğunu göstermiştir.

Korpus kallozum ve anteriyor komisürün önemli görevlerinden biri, bir yarıküredeki belirli bir kortikal bölgede depolanmış olan bilgiyi zıt yarıküredeki aynı kortikal bölgenin de kullanımına sunmaktır. Aşağıda, iki yarıküre arasındaki bu çok önemli işbirliğini açıkça ortaya koyan bazı örnekler verilmiştir:

1. Korpus kallozumun kesilmesi, baskın taraftaki Wernicke alanından karşı yarıkürenin motor korteksine bilgi geçişini engellemiştir. Sol kol ve elde bilinçdışı hareketler olabilmesine karşın, sağ Wernicke alanı, sol motor korteksi yönetememekte, planlı istemli hareket oluşamamaktadır.
2. Korpus kallozumun kesilmesi, sağ yarı-küredeki bedensel ve görsel bilginin, sol baskın yarıküredeki Wernicke alanına geçmesini engellemiştir. Bu nedenle, bedenin sol yanından gelen duysal bilgi, beynin genel yorumlama alanına ulaşamadığından, bu bilgiler, istemli davranış ve karar verme süreçlerinde kullanılamaz duruma gelmiştir.
3. Son olarak, korpus kallozumu tümüyle ayrılmış olan kişilerin beyni adeta birbirinden tümüyle bağımsız iki ayrı bilinçli bölüm olarak çalışır diyebiliriz. Örneğin, korpus kallozumu kesilmiş bir ergenin yalnızca baskın olan sol beyni, hem yazılı hem de seslendirilmiş sözcükleri anlayabilmektedir. Tersine, beynin sağ yanı yazılı sözcüğü anlayabilmekte ama sözlü olanı anlayamamaktadır. Dahası, sağ korteks, yazılı sözcüğe karşı bir motor yanıt işlevini tetikleyebilmekte; ancak, sol korteks bu eyleme anlam bile verememektedir. Beynin sağ yanında bir duygusal yanıt uyarıldığında ise oldukça farklı bir etki ortaya çıkmaktadır: Bu durumda, beynin sol yanında da bilinçaltı bir duygusal yanıt oluşmuştur. Kuşkusuz, bunun nedeni, beynin her iki yanında da duygularla ilgili ön temporal korteks ve komşu bölümleri bağlayan ön komisürün sağlam olmasıdır. Örneğin, bu ergen erkeğin, sağ beyni ile görmesi için yazılmış olan "öp" komutuna karşı, hemen ve şiddetli bir tepki ile "hayır, asla!" dediği saptanmıştır. Bu yanıt, konuşma için zorunlu olan sol yarıküredeki Wernicke alanı ve motor alanların işlevlerini gerektirmiştir. Çünkü, "hayır" sözcüğünü söyleyebilmek için sol yandaki alanın kullanılması gerekir. Ancak, bu kişiye, niçin "hayır, asla" diye tepki verdiği sorulduğunda, açıklama getirememiştir.

Yani, beynin iki yarısı, bilinç durumu, bellek depolama, iletişim ve motor etkinliklerin yönetim ve demetimi bağlamında birbirinden bağımsız yetilere sahiptir. Korpus kallozum, iki yanın, yüzeysel bilinçaltı düzeyinde işbirliği içinde işleyebilmesi için ve ön komisür de, beynin iki yanından doğan duygusal yanıtların birleştirilmesi için çok önemli katkılar sağlar.

DÜŞÜNCELER, BİLİNÇ VE BELLEK

Bilinç, düşünceler, bellek ve öğrenmeyi tartışırken en büyük sorunumuz, düşünceye ilişkin sinirsel düzenekleri bilmememiz ve belleğin düzeneklerine ilişkin bilgimizin de çok sınırlı olmasıdır. Beyin korteksinin geniş çapta zedelendiği durumlarda bile, kişi düşünebilmekte, ancak düşüncelerinin *derinliği* ile kendisinin çevresine ilişkin farkındalık *derecesi* azalmaktadır.

Her düşünce, kesinlikle, beyin korteksinin birçok bölümünü, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler yapının eşzamanlı sinyallerini gerektirir. Bazı temel düşünceler merkez sinir sisteminin aşağı merkezlerine dayalı olarak oluşabilir. Ağrı düşüncesi buna iyi bir örnek olabilir; çünkü insan beyin korteksinin elektriksel uyarımı yalnız çok hafif bir ağrıya yol açarken, hipotalamusun bazı bölümleri, amigdala ve mezansefalonun uyarılması çok şiddetli ağrıya neden olur. Tersine, beyin korteksindeki çok geniş bir alanın etkinliğini gerektiren düşünceler ise görme ile ilişkilidir; görsel korteksin yitirilmesi, görsel biçim ve renk algısını tümüyle olanaksız kılar.

Sinirsel etkinlik bağlamında, düşünceyi şöyle tanımlayabiliriz: Bir düşünce, sinir sistemindeki pek çok bölümün aynı andaki uyarılma "örüntüsü"nün toplam sonucudur. Bu bölümler arasında, olasılıkla, en önemli derecede ilgili olanlar, beyin korteksi, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler yapının üst bölümüdür. Bu tanıma, düşüncelerin *bütüncül kuramı* denir. Limbik sistem,

talamus ve retiküler yapının; haz, hoşnutsuzluk, ağrı ve huzur gibi düşüncenin genel doğasını belirleyen nitelemeleri kazandırdığı, duyuların kaba modaliteleri, bedenin kaba konumlaması ve diğer genel özellikleri oluşturduğu düşünülür. Oysa, beyin korteksinin özgül alanlarının uyarılması, düşüncenin belirli ve farklı niteliklerini belirler. Bunlar, (1) bedenin yüzeyindeki duyumların ve görme alanındaki nesnelerin konumları, (2) ipeğin kendine özgü dokusunun duyumu, (3) beton bir duvarın dikdörtgen biçiminin görsel olarak ayırt edilmesi, (4) belirli bir anda, bir kişinin farkındalığına katılan diğer özel niteliklerdir. "*Bilinçlilik*", belki de, çevremizin veya birbirini bir mantık sırası içinde izleyen düşüncelerimizin sürekli farkında olma durumu olarak betimlenebilir.

BELLEK—SİNAPTİK FASİLİTASYON (KOLAYLAŞTIRMA) VE SİNAPTİK İNHİBİSYONUN (ENGELLEMENİN) ROLÜ

Fizyolojik olarak, anılar beyinde, önceki sinirsel etkinliğin sonucu olan nöronlar arası sinaptik iletimin temel duyarlılığının değiştirilmesi yolu ile depolanır. Yeni veya kolaylaştırılmış yolaklara *bellek izleri* denir. Bu izler önemlidir, çünkü, bunlar bir kez oluşturulduğunda, düşünen zihin tarafından seçici biçimde etkinleştirilerek, anıların yeniden canlanması sağlanır.

Filojenezi aşağı hayvanlardaki deneyler, bellek izlerinin, sinir dizgesinin hemen her düzeyinde oluşabildiğini göstermiştir. Omurilik refleksleri bile, yineleyen omurilik etkinliği sonucunda, az da olsa değişebilmekte ve bu değişimler bellek sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Uzun süre saklanabilen anılar da, beynin aşağı merkezlerindeki sinaptik iletim değişikliklerinin sonucu olarak oluşmaktadır. Ancak, zihinsel süreçler ile ilişkilendirdiğimiz anıların çoğunluğu, beyin korteksindeki bellek izlerine dayanmaktadır.

Olumlu ve Olumsuz Bellek—Sinaptik İletimin "Duyarlılaşması" ("Sensitizasyon") ve Sinaptik "Alışma" ("Habitüasyon"). Sıklıkla anıları, önceki düşünce ve deneyimlerin *olumlu* biçimde yeniden yaşanması olarak düşünsek de, olasılıkla, anılarımızın daha büyük bölümü olumlu değil, *olumsuz* niteliktedir. Çünkü beynimiz tüm duyuların sürekli bombardmanı altındadır. Eğer, tüm bu bilgileri anımsamaya kalkışsa, beyin kapasitemiz birkaç dakikada dolup taşardı. Ne iyi ki beynimizin, depolamakla bitmeyecek, özellikle, amaca uygun sonuç almaya yaramayacak bilgiyi yadsımayı öğrenmek gibi bir yeteneği bulunmaktadır. Bu durum, bu tür bilgilerle ilgili sinaptik yolakların *engellenmesi (inhibisyon)* sonucudur ve *alışma* veya *kanıksama (habitüasyon)* olarak anılır. Bu anılar, *olumsuz* belleğe bir örnektir.

Tersine, giren bilgi ile ağrı veya haz gibi anlamlı ve önemli bir sonuç doğuyorsa, beyin farklı bir otomatik yetenekle, bu bilgiyi bellek izi olarak güçlendirir ve depolar. Bu, *olumlu* bellektir, sinaptik yolaklardaki iletinin *kolaylaştırılmasının (fasilitasyonu)* sonucudur ve bu sürece de *belleğin duyarlılaştırılması* denir. Daha ileride, beyin tabanındaki limbik bölgelerin bazı özel alanlarının, bilginin önemini tarttığını ve düşüncenin, ya *duyarlılaşmış* bellek izi olarak depolanması ya da baskılanması konusunda bilinçaltı bir karar oluşturduğunu öğreneceğiz.

Belleğin Sınıflandırılması. Bazı anılar yalnızca bir kaç saniye zihinde kalırken, bazılarının saatler, günler, aylar, hatta yıllarca sürdüğünü biliyoruz. Bu irdelemeye, belleği üç grupta inceleyen ve iyi bilinen sınıflandırma ile başlayalım: (1) *Kısa süreli (vadeli, erimli) bellek,* daha uzun erimli belleğe dönüştürülmedikçe, süresi ancak saniyeler veya en çok dakikalarla ölçülür; (2) *orta süreli (vadeli, erimli) bellek,* günler ile haftalar arasında bir süre boyunca kalır, ancak daha sonra giderek söner, yok olur; ve (3) *uzun süreli (vadeli, erimli) bellek,* bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyunca canlı kalır.

Bu genel sınıflandırma dışında, anımsayacağınız gibi, daha önceleri prefrontal lob ile ilişkili olarak "işleyen (işler) bellek" denilen bir başka bellek türünden söz etmiştik. İşleyen bellek, zihinsel sorgulama sürecinde kullanılan, ama sorun çözümlendikçe her aşamada sonlandırılan, genellikle kısa erimli bellek niteliğindedir.

Bellek, sıklıkla depolanan bilginin türüne göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmalardan biri de belleği, aşağıdaki gibi, *bildirim* (açık, dekleratif) *belleği* ve *beceri (örtülü) belleği* olarak ayırır:

1. *Bildirim belleği,* basitçe, bütünsel bir düşüncenin çeşitli ayrıntıları olarak açıklanır. Bu bellek, kişinin, (1) çevresine ilişkin anıları, (2) zaman bağlamındaki anıları, (3) deneyiminin "nedenselliği"ne ilişkin anıları, (4) deneyiminin "anlamı"na ilişkin anıları ve (5) kendi deneyiminden "çıkarımlar"ı, yani, kendisi için "önem" derecesine göre izleri kalan anıları içerir.
2. *Beceri belleği,* sıklıkla kişinin bedensel motor etkinlikleri ile ilişkilendirilir. Örneğin, bir tenis topuna vurma eylemi süresince geliştirilen tüm beceriler ve otomatik bellek bu kapsamdadır: (1) topu görmek, (2) top ile raketin ilişkisini ve topun hızını kestirmek ve (3) beden, eller ve raketin hareketlerini amaca uygun biçimde tasarlamak ve eyleme dönüştürmek. Tüm bunlar, çok hızlı ve daha önceki tenis eğitimine dayalı olarak gerçekleşir; ama oyundaki bir başka hamleye geçmek üzere, önceki tüm ayrıntılar hemen o anda unutulur.

KISA ERİMLİ (SÜRELİ) BELLEK

Kısa süreli bellek, bir telefon numarasındaki 7 ila 10 adet sayıyı (veya 7 ile 10 adet belirli maddeyi), birkaç saniye ile birkaç dakika arasındaki süre boyunca; fakat, kişinin sürekli olarak bunları düşünmesi veya sözel olarak yinelemesi koşuluyla, akılda tutabilmesi olarak betimlenir.

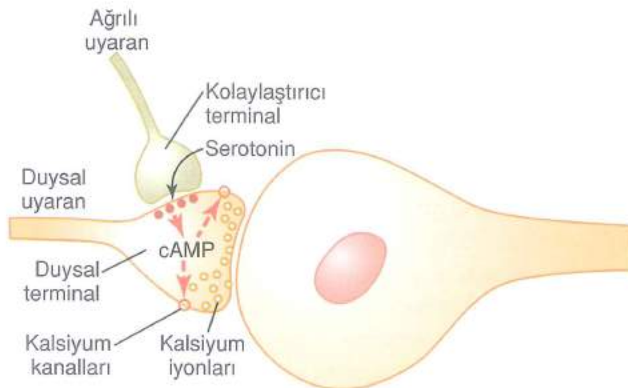
Birçok fizyolog, kısa süreli belleğin; geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin, *yansıyan devre denilen sinaps grubu* içindeki sürekli turlarının sonucu olarak oluşabileceğini öne sürmüştür. Bu kuram henüz doğrulanamamıştır. Kısa süreli bellek için olası bir başka açıklama da, *presinaptik kolaylaştırma* veya *engellenmedir*. Presinaptik etki, bir sinir lifinin sonlandığı terminalde, presinaptik lif üzerinde bir başka nöronun sinaps yapması yoluyla sağlanır. Bu sinapslarda salınan nörotransmiterler, sıklıkla, saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırmaya veya inhibisyona neden olur. Bu tür devreler kısa süreli belleği oluşturur.

ORTA—UZUN ERİMLİ (SÜRELİ) BELLEK

Bu tür belleğin süresi dakikalarcadır; hatta, günler ve haftalarla bile ölçülebilir. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe, bu anılar giderek söner ve yok olur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştiril-diklerinde ise, uzun süreli bellek olarak sınıflandırılırlar. İlkel hayvanlardaki deneyler, orta süreli bu tür anıların, presinaptik sonlanma veya post-sinaptik zardaki, birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal ve/veya fiziksel değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir. Bu düzenekler öylesine önemlidir ki, özel ve ayrıntılı betimlenmeyi gerektirir.

Presinaptik Sonlanmanın veya Postsinaptik Nöronun Zarındaki Kimyasal Değişikliklere Dayalı Bellek

Şekil 58-9, özellikle Kandel ve çalışma arkadaşlarının büyük bir salyangoz türü olan *Aplysia'da* irdeledikleri, birkaç dakikadan 3 haftaya kadar sürebilen belleğin oluşma düzeneğini göstermektedir. **Şekil 58-9**'da iki sinaptik sonlanma vardır. Bunlardan birisi olan *duysal sonlanma*, bir duysal girdi (aferent) nöronuna aittir ve uyarılacak nöron üzerinde sonlanmaktadır. *Kolaylaştırıcı sonlanma* denilen diğeri ise *presinaptiktir* ve duysal sonlanma ile sinaps yapmaktadır. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma yinelenerek uyarılırsa, önce çok güçlü bir sinyal iletimi gerçekleşir. Ancak, aynı şiddetteki uyarılma yinelendikçe, sinyal iletiminin şiddeti giderek azalır ve sonunda ileti durur. Daha önce de anlatıldığı gibi bu fenomene *alışma (habitüasyon)* denir. Bu, yinelenen ve artık anlam ve önemi kalmamış olaylara karşı, sinirsel devrenin yanıt vermediği, yani duyarsızlık geliştirdiği bir *olumsuz* bellek tipidir.



Şekil 58-9. Aplysia türü salyangozda keşfedilen bellek sistemi.

Tersine, eğer duysal sonlanma uyarılırken, kolaylaştırıcı sonlanma da ağrılı bir uyaran ile uyarılırsa, postsinaptik nörondaki etki giderek zayıflayacak yerde ileti giderek kolaylaşır; daha güçlü ve daha hızlı hale gelir. Bu nitelikteki etki, dakikalar, saatler, günler ölçüsünde veya daha şiddetli uyaranlara dayalı yoğun bir eğitim ile (pekiştirme) artık yeniden kolaylaştırıcı uyaran gerektirmeden 3 hafta boyunca kalıcı olur. Yani, duysal sonlanma aracılığı ile ağrılı uyaran, bellek yolağında iletiyi günler veya haftalar boyunca *kolaylaştırmaktadır*. Alışma oluştuğunda bile, bu yolağın yalnızca birkaç ağrılı uyaran ile yeniden kolaylaştırılmış bir yolağa dönüştürülebilmesi özellikle ilginçtir.

Orta Süreli Belleğin Moleküler Düzeneği

Alışmanın (habitüasyon) Düzeneği. Duysal sonlanmadaki alışma etkisi, moleküler düzeyde - nedeni henüz açıklanamamış olan - kalsiyum kanallarının giderek artan bir oranda kapanması sürecine bağlıdır. Yine de, duysal sonlanmaya çok küçük miktarda kalsiyum sızabilmekte ve yine buradan çok küçük miktarda sinirsel iletici serbestlenmesi olabilmektedir. Bölüm 46'da tartışıldığı üzere, presinaptik sonlanmadan nörotransmiterin serbestlenmesi, temel olarak buraya giren kalsiyum yoğunluğuna bağlıdır.

Kolaylaştırmanın Düzeneği. Bu süreç için moleküler mekanizmalardan hiç değilse bir bölümünün aşağıdaki gibi işlediği düşünülmektedir:

1. Kolaylaştırıcı sonlanmanın, duysal sonlanma ile aynı zamanda uyarılması sonucu, bu sonlanmadan duysal sonlanma yüzeyine *serotonin* salgılanır.
2. Serotonin, duysal sonlanmadaki *serotonin reseptörlerine* bağlanır; bu reseptörler, zarın iç yüzeyindeki *adenilat siklaz* enzimini etkinleştirir; sonuçta, duysal presinaptik sonlanma içinde *siklik adenozin monofosfat (cAMP)* oluşur.
3. Siklik AMP, bir *protein kinazı* etkinleştirir. Bu protein kinaz da, duysal sonlanma zarındaki potasyum kanalının bir bölümünü oluşturan bir proteini fosforiller. Bunun sonucunda, potasyum kanalının geçirgenliği engellenmiş olur ve duysal sonlanmada depolarizasyon oluşur. Bu durum, dakikalar ile haftalar arasında etkisini sürdürür.
4. Potasyumun hücre dışına çıkamaması sonucu, sinaptik sonlanmada çok uzamış bir aksiyon potansiyeli oluşur; çünkü, aksiyon

potansiyelinden sonra hızla polarize duruma dönebilmek için potasyum iyonlarının sonlanmadan dışarıya çıkması gerekmektedir.

5. Aksiyon potansiyeli uzadıkça, sonlanmadaki kalsiyum kanal etkinliği de uzar ve böylece duysal sonlanmaya çok büyük miktarlarda kalsiyum girmesi sağlanır. Buna bağlı olarak da, salgılanan sinaptik nörotransmiter miktarı artar ve postsinaptik etki de belirgin derecede kolaylaşmış ve güçlenmiş olur.

Böylece dolaylı bir yolla, kolaylaştırıcı terminalle, duysal terminalin aynı zamanda uyarılmasının birlikte etkisi, duysal terminalin eksitatör duyarlılığının uzun süre artışına yol açar, bu da bellek izini oluşturur

Byrne ve çalışma arkadaşlarının araştırmaları, yine *Aplysia*'da, sinaptik belleğe ilişkin başka bir düzeneği ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, ayrı kaynaklardan doğup, tek bir nöron üzerine etkili olan uyaranların, uygun koşullarda, bu kez, presinaptik sonlanma yerine, *postsinaptik nöron zarının özelliklerinde* uzun süreli değişiklikler oluşturabildiğini göstermiştir. Her iki durumda da, sonuçta aynı temel bellek etkileri ortaya çıkmaktadır.

UZUN ERİMLİ (SÜRELİ) BELLEK

Uzamış tipteki orta süreli bellek ile gerçek uzun süreli bellek arasında belirgin bir ayırım yoktur. Fark göreceli ve derece bağlamındadır. Ancak, uzun süreli belleğin, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin değil, genellikle gerçek *yapısal değişikliklerin* sonucunda olduğu ve bu öğelerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür. Yine-sinir sistemlerini araştırmak göreceli olarak daha kolay olduğundan-uzun süreli belleğin anlaşılmasına çok önemli katkılar sağlamış olan ilkel hayvan deneylerine bakalım.

Uzun Süreli Bellek Gelişimi Sırasında Sinapslarda Yapısal Değişiklikler Oluşur

Uzun süreli bellek gelişimi sürecinde, omurgasızlardan alınmış olan elektron mikroskobik resimler, sinapsların çoğunda çok çeşitli fiziksel yapı değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Protein kopyalanmasını uyaran DNA etkisini engelleyen bir ilaç verildiğinde, presinaptik nöronda yapısal değişiklikler ortaya çıkmamakta ve kalıcı bellek izi oluşamamaktadır. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmek için kendi duyarlılıklarını bir biçimde değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmalarına bağlıdır.

En önemli fiziksel yapı değişiklikleri aşağıda belirtilmektedir:

1. Nörotransmiter salgısını artırmak üzere vezikül serbestlenme bölgelerinin çoğalması.
2. Serbestlenen nörotransmiter vezikül sayısının artması.
3. Presinaptik sonlanma sayısının artması.
4. Dendrit dikenlerinin yapısında, daha güçlü sinyal iletimi sağlayacak yapısal değişikliklerin oluşması.

Sonuç olarak, gerçek uzun süreli bellek izlerinin oluşumu sırasında, sinapslarda sinyal iletimi kapasitesini artırmak üzere, yapısal kapasite de birkaç farklı biçimde gelişmektedir.

Nöron Sayıları ve Bunların Bağlantı Özellikleri, Öğrenme Sırasında Önemli Derecede Değişir

Yaşamın ilk haftaları, ayları ve hatta belki ilk yılında, beynin birçok bölümü çok büyük sayılarda nöron oluşturur. Bu nöronlar da, aralarında bağlantı kurmak üzere, birbirlerine çok büyük sayılarda aksonlar uzatır. Eğer bu yeni aksonlar, diğer nöronlar, kas hücreleri ve bez hücreleri ile uygun bağlantılar oluşturamazlarsa, birkaç hafta içinde yok olurlar. Yani, sinirsel bağlantıların sayısı, uyarılmış hücrelerden retrograd olarak serbestlenen özgül *sinir büyüme faktörleri* tarafından belirlenir. Dahası, bağlantıları yok veya yetersizse, aksonların ait olduğu nöron bile zaman içinde yok olur.

Bu nedenle, doğumdan az süre sonra, "ya kullan ya da kaybet" ilkesi egemen olur ve insan sinir sisteminin ilgili bölümlerindeki son ve kalıcı nöron sayısı ile bunlar arasındaki bağlantıların nitelik ve niceliklerini belirler. Bu bir tip öğrenmedir. Örneğin, eğer yenidoğan bir hayvanın bir gözü, doğumdan sonra haftalarca kapalı kalırsa, beyin görsel korteksindeki bu gözden gelen liflerle ve sinyallerle ilişkili olan nöronlar dejenere olur ve bu göz yaşam boyunca görmez olur. Yakın zamana dek, erişkin insan ve hayvanlarda, bellek devrelerindeki nöron sayılarındaki değişiklikler yoluyla çok az miktarda "öğrenme"nin gerçekleşebildiği düşünülmekteydi. Ancak, son yıllardaki araştırma sonuçları, erişkinlerin bile aynı düzenekleri, hiç değilse bir yere kadar kullanabildiğini göstermiştir.

BELLEĞİN KONSOLİDASYONU (PEKİŞTİRİLMESİ)

Kısa süreli belleğin, haftalar veya yıllar sonra anımsanabilmek üzere uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için *pekiştirilmesi* gerekir. Yani, kısa süreli bellek, eğer yinelenerek etkinleştirilirse, uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklere yol açacaktır. Bu süreç en düşük düzeyde pekiştirme için 5 ile 10 dakika, güçlü pekiştirme için ise 1 saat ve üzerinde süre gerektirmektedir. Örneğin, eğer beyinde güçlü bir duysal izlenim yaratıldı, ancak sonraki ilk dakikalar içinde, elektriksel uyarı ile konvülziyon oluşturuldu ise bu duysal deneyim anımsanmayacaktır. Bunun gibi, beyin sarsıntısı, birden uygulanan derin anestezi veya beynin dinamik işlevini geçici olarak engelleyen herhangi bir etki, bu pekiştirme sürecini engelleyebilir.

Pekiştirme ve bu süreç için gereken zaman, kısa süreli belleğin yinelenmesi olgusu ile aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Yineleme (prova) Kısa Süreli Belleğin Uzun Süreli Belleğe Dönüşmesini Güçlendirir. Araştırmalar, aynı bilginin, zihinde çok kez peşpeşe yinelenmesi ile kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümünün ve dolayısı ile pekiştirme sürecinin de hızlandığını ve güçlendiğini göstermiştir. Beyin, doğal bir eğilimle, yeni karşılaştığı bilgiyi, özellikle de kendi dikkatini çeken bilgiyi içselleştirir, yineler. Bu nedenle, bir süre sonra, duysal deneyimlerin önemli özellikleri, bellek depolarında, giderek artan derecede daha yerleşik ve kalıcı biçime dönüşürler. Bu durum, kişinin yüzeysel olarak öğrendiği çok miktardaki bilgiye göre, derinlemesine çalıştığı az miktardaki bilgiyi çok daha iyi anımsayabilmesini açıklar. Yine bu durum, uyanıklık düzeyi yüksek bir kişinin, zihni yorgun olana göre, bellek pekiştirme sürecinin çok daha etkili olduğunu da göstermektedir.

Yeni Bellek İzleri Pekiştirme Sırasında Şifrelenir. Pekiştirme sürecinin en önemli özelliklerinden biri, yeni anıların, farklı bilgi kategorileri içinde şifrelenmesidir. Bu süreç sırasında, bellek depolarındaki (çöp) bilgilerden bir miktar seçilip, çekilir ve bu kapasite yeni bilginin işlenmesi için kullanılır. Yeni olanlar ile öncekiler benzerlik ve ayrılık/farklılık bağlamında karşılaştırılır. Depolama sürecinin artı bir işlevi de, işlenmemiş yeni bilgiyi yalnızca depolamak yerine, saptanan bu benzerlik ve ayrılıkların bilgisini de saklamaktır. Yani, bu pekiştirme sırasında yeni anılar, beyinde rastgele depolanmak yerine, aynı zamanda yaşanmış olup, benzer tipteki diğer anılarla, doğrudan ilgilerine, bağıntılarına göre depolanmış olurlar. Bu, daha ileri bir tarihte kişinin, istediği bilgiye ulaşmak üzere, bellek deposunu "arayabilmesi" için de gereklidir.

Beynin Özgül Bölümlerinin Bellek Sürecindeki Rolü

Hipokampus Bellek Depolanmasını Destekler— Hipokampus Lezyonlarını İzleyen İleriye Dönük (Anterograd) Bellek Yitimi (Amnezi). Hipokampus, temporal lob korteksinin en içe bakan bölümüdür; önce, beynin altında içe doğru kıvrılır, sonra yukarıya, dış ventrikülün aşağı iç yüzeyine uzanır. Birkaç hastada, epilepsi tedavisi amacı ile iki hipokampus da cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu işlem, cerrahi öncesine dek depolanmış anılar açısından ciddi bir bellek sorunu oluşturmaz. Ancak, bu girişimden sonra, bu kişilerin, artık, uzun süreli, hatta, birkaç dakikayı geçen orta süreli *sözel* ve *simgesel* tipte (bildirim tipi) bellek depolama yetisi kalmamıştır. Bu yüzden, bu kişiler, zekanın temeli sayılan uzun süreli bellek oluşturmaktan yoksun kalırlar. Bu duruma, *ileriye dönük bellek yitimi (anterograd amnezi)* denir.

Beynin yeni anıları saklayabilmesi için hipokampus niçin bu denli önemlidir? Olası yanıt, bu yapının, Bölüm 59'da belirtildiği gibi, limbik sisteme ait "ödül" ve "ceza"ile ilgili en önemli çıktı yolakları arasında bulunmasıdır. Ağrı ve sakınmaya (kaçınmaya) neden olan duysal uyaran veya düşünceler, limbik *ceza merkezlerini* uyarırken, haz, doyum, mutluluk ve ödüllendirilme duygusu uyandıran uyaranlar, limbik *"ödül merkezlerini* etkinleştirmiş olurlar. Bunların tümü, birlikte, kişinin altta yatan duygudurum ve güdülenmelerini sağlar. Bu güdülenimler arasında, beynin, hoş veya hoş olmayan deneyimlerinin anımsanmasına yol açan dürtüler bulunur. Özellikle hipokampuslar ve ikinci sırada da, başka bir limbik yapı olan talamusun dorsal medyal çekirdekleri, hangi düşüncelerimizin, ödül veya ceza bağlamında bellekte tutulmaya değer olduğuna karar veren en önemli yapılar olarak gösterilmiştir.

Geriye Dönük Bellek Yitimi (Retrograd Amnezi)— Geçmişteki Anıları Hatırlayamamak. Geriye dönük bellek yitimi olduğunda, yakın geçmişte yaşananlar, daha eskiden yaşanmışlara göre çok daha fazla unutulur. Bunun nedeni, daha geride kalan anıların, görece yeni olanlara göre çok daha fazla yinelenmiş olması ve böylece bu bellek izlerinin çok daha derin ve sağlam işlenerek, beyindeki çok daha yaygın alanlarda depolanmış olmasıdır.

Hipokampus zedelenmesi olan bazı kişilerde, ileriye dönük bellek yitimi ile birlikte, bir miktar geriye dönük bellek yitimi de ortaya çıkar ve bu durum, iki ayrı tipteki bellek yitiminin en azından kısmen ilişkili olduğunu ve hipokampus zedelenmelerinin her ikisine de yol açabileceğini gösterir. Ancak, bazı talamus alanlarındaki zedelenmeler, özgül biçimde geriye dönük bellek yitimine yol açarken, önemli derecede ileriye dönük bellek sorunu görülmez. Bunun olası açıklaması, talamusun, kişiye, bellek depolarına erişmek ve "taramak" konusunda yardımcı olabileceği ve böylece, kişinin, aradığı anıları, "okuyup, çözmesinin sağlanmasıdır. Yani, bellek süreci, yalnızca, bellek depolamayı değil, daha ileride, belleği arayıp bulmayı da gerektirir. Talamusun bu süreçteki olası işlevleri, Bölüm 59'da daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Hipokampuslar, Refleksif (becerisel) Öğrenme İçin Önemli Değildir. Hipokampusları zedelenmiş kişiler, sözel veya simgesel tipte zeka gerektirmeyen fiziksel (motor) becerileri öğrenmede çoğu kez güçlük çekmezler. Bu kişiler, örneğin, birçok spor türünün gerektirdiği el çabukluğu ve fiziksel becerileri edinebilirler. Bu tip öğrenmeye *beceri öğrenme* veya *refleksif (yansımalı) öğrenme* adı verilir. Bu tip öğrenme zihinde sembolik pekiştirme yerine, gereken ödevlerin fiziksel olarak tekrar tekrar yapılmasıyla sağlanır.

Kaynaklar

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL: The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. Neuron 76:1057, 2012.

Flavell CR, Lambert EA, Winters BD, Bredy TW: Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. Front Behav Neurosci 7:214, 2013.

Friederici AD: The brain basis of language processing: from structure to function. Physiol Rev 91:1357, 2011.

Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will. Nat Rev Neurosci 9:934, 2008.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR: The molecular and systems biology of memory. Cell 157:163, 2014.

LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory. Nat Rev Neurosci 7:54, 2006.

Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition. Nat Rev Neurosci 10:126, 2009.

Lynch MA: Long-term potentiation and memory. Physiol Rev 84:87, 2004.

Markowitsch HJ, Staniloiu A: Amnesic disorders. Lancet 380:1429, 2012.

Ma WJ, Husain M, Bays PM: Changing concepts of working memory. Nat Neurosci 17:347, 2014.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. Nat Rev Neurosci 15:157, 2014.

Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory. Nat Neurosci 11:993, 2008.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. Physiol Rev 88:37, 2008.



BÖLÜM 59

ÜNİTE XI

Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus

Davranışın kontrolü, sinir sisteminin tümünün bir işlevidir. Bölüm 60'da tartışılacak olan uyku ve uyanıklık döngüsü, davranış modellerimizin en önemlilerinden biridir.

Bu bölümde, önce beynin farklı bölümlerindeki etkinlik düzeylerini kontrol eden mekanizmaları ele alacağız. Daha sonra da, motivasyona ilişkin dürtülerin nedenlerini, özellikle de öğrenme sürecinin motivasyon ile kontrolünü, haz ve ceza duygularını tartışacağız. Sinir sisteminin bu işlevleri başlıca, beynin bazal bölümlerinde yerleşmiş olan, topluca *limbik* ("sınır" anlamına gelmektedir) *sistem* adı verilen bölümler tarafından yürütülür.

BEYNİN UYARICI—GÜDÜLEYİCİ SİSTEMLERİ

Alt beyinden beyne sürekli iletilen sinir sinyalleri ortadan kalktığında, beyin işe yaramaz hale gelir. Gerçekten de mezensefalon ile beyin arasındaki bağlantıda beyin sapının ciddi şekilde basıya uğraması (bu durum bazen pineal bir tümörden kaynaklanır), çoğunlukla kişinin komaya girmesine ve hayatının geri kalan kısmını kalıcı koma halinde geçirmesine yol açar.

Beyin sapındaki sinir sinyalleri beynin serebral kısmını iki şekilde uyarır: (1) beynin geniş alanlarında arka plandaki aktiviteyi doğrudan uyarır ve (2) özgül kolaylaştırıcı veya baskılayıcı hormon-benzeri nörotransmiter maddelerin beynin belli alanlarına salgılanmasını sağlayan nörohormonal sistemleri etkinleştirir.

SEREBRAL AKTİVİTENİN BEYİN SAPINDAN GELEN SÜREKLİ UYARICI SİNYALLERLE KONTROLÜ

Beyin Sapının Retiküler Uyarıcı Alanı

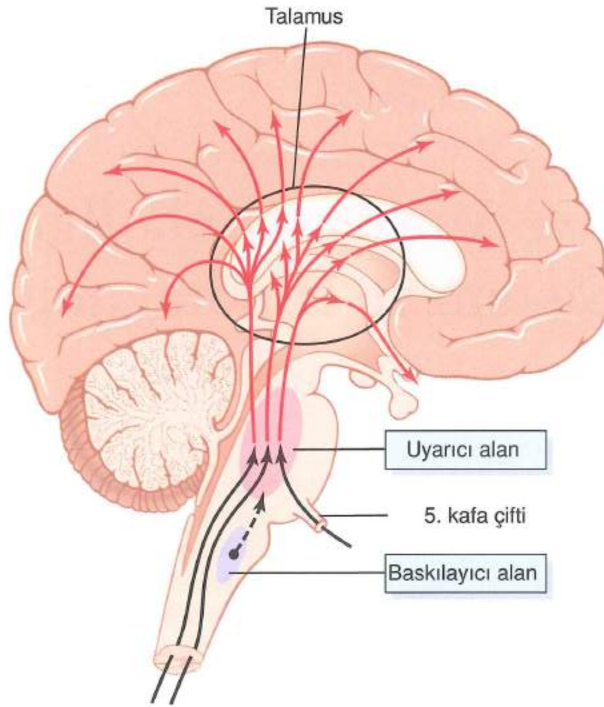
Şekil 59-1, beyindeki aktivite düzeyini kontrol eden genel bir sistemi göstermektedir. Bu sistemin merkezi kontrol bileşeni *pons ve mezensefalon'un retiküler maddesinde* bulunan uyarıcı bir alandır. Burası *bulboretiküler fasilitatör* alan olarak da adlandırılır. Bu alan Bölüm 56'de tartışılmıştır; çünkü burası aynı zamanda yerçekimine karşı gelen kasların tonusunu oluşturan ve omurilik reflekslerinin aktivite düzeylerini kontrol eden kolaylaştırıcı sinyalleri *aşağıya, omuriliğe doğru* ileten beyin sapı retiküler alanıdır. Aşağıya doğru gönderdiği sinyallerin yanı sıra, bu alan yukarı doğru da yoğun sinyaller gönderir. Bunların çoğu önce talamusa gider ve burada çeşitli subkortikal alanlara olduğu kadar serebral korteksin de tüm bölgelerine sinyal ileten farklı gruptaki nöronları uyarır.

Talamustan geçen sinyaller iki tiptir. Bunlardan biri, beyni sadece birkaç milisaniye uyaran hızlı aksiyon potansiyelleridir. Bu uyarılar, beyin sapının retiküler alanında bulunan büyük sinir hücrelerinden kaynaklanırlar. Bunların sinir uçları, parçalanmadan önce sadece birkaç milisaniye etki gösteren, uyarıcı bir nörotransmiter olan *asetilkolin* salgılar.

İkinci tip eksitatör uyarı, beyin sapı retiküler uyarıcı alanı boyunca yayılmış olan çok sayıda küçük sinir hücrelerinden kaynaklanır. Bu sinyallerin çoğu yine talamusa geçer, ancak bu kez başlıca, talamusun intralaminar çekirdeklerinde ve talamus yüzeyindeki retiküler çekirdeklerde sinaps yapan küçük, yavaş iletici liflerle taşınırlar. Buradan ek bazı küçük lifler korteksin her tarafına yayılır. Bu sistem liflerinin yol açtığı uyarıcı etki, birkaç saniye ile birkaç dakika boyunca üst üste eklenerek artabilir. Bu da, bu sinyallerin beynin uzun süreli, arka plan uyarılabilirlik düzeyini kontrol etmede özel önem taşıdıklarını göstermektedir.

Uyarıcı Alanın Periferik Duysal Sinyaller ile Uyarılması. Beyin sapı uyarıcı alanının ve buna bağlı olarak tüm beynin aktivite düzeyi, büyük oranda periferden beyne gelen duysal sinyallerin tipi ve sayısı ile belirlenir. Özellikle ağrı sinyalleri bu alandaki aktiviteyi artırır ve bu bölgeyi güçlü bir şekilde uyararak beyni yüksek bir dikkat düzeyine getirirler.

Uyarıcı alanı aktive eden duysal sinyallerin önemi, beşinci kafa çiftinin ponsa girdiği yerin hemen üstünden beyin sapı kesilerek gösterilmiştir. Bu sinirler beyine somatik duysal sinyalleri taşıyan en üst düzey sinirlerdir. Bu duysal sinyal girdilerinin tümü ortadan kalktığında, uyarıcı alandaki aktivite düzeyi birdenbire azalır, beyin derhal azalmış aktivite düzeyine geçer ve giderek kalıcı



Şekil 59-1. Beynin *uyarıcı-aktive edici sistemi*. Aktive edici sistemi baskılayan *baskılayıcı alan* da medullada gösterilmiştir.

koma durumuna doğru yaklaşır. Oysa beyin sapı beşinci sinirin *altından* kesildiğinde, yüz ve ağız bölgelerinden gelen duysal sinyal girdileri sayesinde koma önlenmiş olur.

Serebral Korteksten Dönen Geribildirim Sinyallerinin Etkisiyle Uyarıcı Alanda Aktivite Artışı. Uyarıcı sinyaller sadece, beyin sapı bulboretiküler uyarıcı alanından çıkıp serebral kortekse geçmez, aynı zamanda serebral korteksten de tekrar aynı bölgelere geri dönerler. Bu nedenle, serebral korteks düşünce veya motor yolla uyarıldığında, sinyaller korteksten beyin sapı uyarıcı alanlarına geri gönderilir ve sonunda kortekse daha fazla uyarıcı sinyaller çıkar. Bu sayede serebral korteksin uyarılma düzeyinin yüksek kalması ve hatta artması sağlanır. Bu, *pozitif geribildirimin* genel mekanizmasıdır ve bu yolla serebral kortekste başlayan bir aktivite daha fazla aktiviteye yol açar, böylece beyin "uyanık" kalır.

Talamus, Korteksin Özgül Bölgelerindeki Aktiviteyi Kontrol Eden Bir Dağıtım Merkezidir. Bölüm 58'de belirtildiği gibi, serebral korteksteki hemen her bölge, talamustaki ileri derecede özelleşmiş alanlara bağlanır. Bu nedenle, talamustaki özgül noktaların elektriksel yolla uyarılması, korteksteki kendi özgül küçük bölgelerini aktive eder. Dahası uyarıların talamus ve serebral korteks arasında düzenli olarak ileri geri iletilmesi sonucu talamus korteksi uyarır; daha sonra dönen liflerle korteks tekrar talamusu uyarır. Düşünme sürecinde sinyallerin bu şekilde ileri-geri yansımasının, uzun süreli belleği oluşturduğu öne sürülmektedir.

Talamus aynı zamanda özel anıların hatırlanmasında veya özgül düşünce süreçlerinde etkili olabilir mi? Bu konudaki kanıtlar henüz yetersizdir, fakat talamus bu tür işleri yapabilecek nöron devrelerine sahiptir.

Beyin Sapının Alt Kısmında Yerleşmiş Olan Retiküler Baskılayıcı Alan

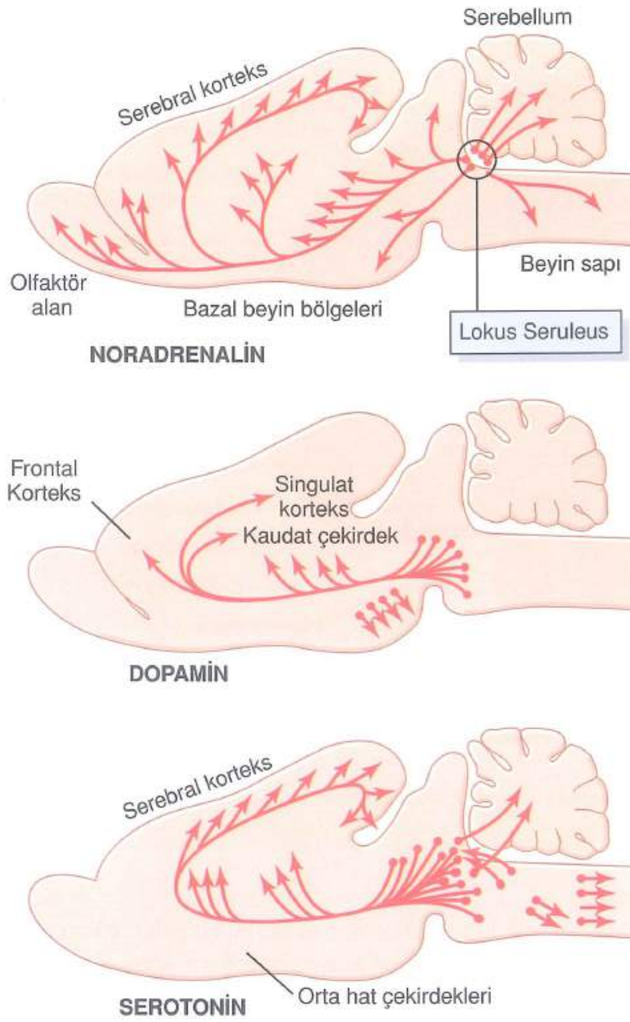
Şekil 59-1 beyin aktivitesinin denetlenmesinde önemli olan başka bir alanı göstermektedir. Burası medullada medyal ve ventral olarak yerleşen retiküler *baskılayıcı alan*dır. Bölüm 56'da bu alanın üst beyin sapının retiküler kolaylaştırıcı alanını baskılayabildiğini ve böylece beyin üst bölümlerinde aktiviteyi azalttığını öğrendik. Bu sistemin kullandığı mekanizmalardan biri, beynin çok önemli noktalarında baskılayıcı bir nörohormon olan *serotonin*i salgılayan *serotonerjik nöronların* uyarılmasıdır; ileride bunu daha ayrıntılı olarak tartışacağız.

BEYİN AKTİVİTESİNİN NÖROHORMONAL KONTROLÜ

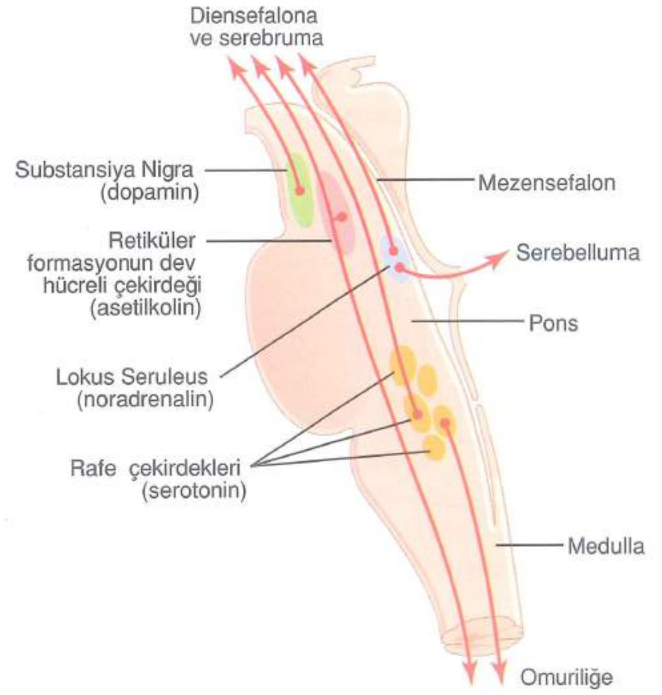
Beyin aktivitesinin kontrolü, alt beyin bölgelerinden kortikal bölgelere taşınan özgül sinir sinyalleri dışında, sıkça kullanılan farklı bir fizyolojik mekanizma ile de sağlanır. Bu mekanizma *uyarıcı* veya *baskılayıcı tipteki nörotransmiter hormonların* beyin dokusuna salgılanmasıdır. Bu nörohormonlar, genellikle birkaç dakika ile birkaç saat arasında aktivite gösterirler. Böylece, kısa süreli uyarma veya baskılama yapmak yerine uzun süreli kontrolü sağlarlar.

Şekil 59-2, sıçan beyninde ayrıntılı olarak haritası çıkarılmış nörohormonal sistemleri göstermektedir: (1) *noradrenalin sistemi*, (2) *dopamin sistemi*, (3) *serotonin sistemi*. Noradrenalin genellikle uyarırcı bir hormon şeklinde davranırken, serotonin genellikle baskılayıcı, dopamin ise bazı alanlarda uyarıcı, bazı alanlarda baskılayıcı etki gösterir. Buradan da tahmin edilebileceği gibi, bu üç sistemin beynin farklı bölgelerindeki uyarma düzeylerine farklı etkileri olacaktır. Noradrenalin sistemi hemen hemen beynin tüm bölgelerine yayılmışken, serotonin ve dopamin sistemleri daha özelleşmiş beyin bölgelerine yönlendirilmişlerdir. Örneğin, dopamin genelde bazal gangliyonlarda bulunurken, serotonin daha çok orta hattaki yapılarda etkili olmaktadır.

İnsan Beyninde Nörohormonal Sistemler. Şekil 59-3 insan beyninde, dört nörohormonal sistemi aktive eden beyin sapı bölgelerini göstermektedir. Bunlardan üçü daha önceden sıçanlarda tartışılan mekanizmalar, diğeri de *asetilkolin sistemi*dir. Bunların bazı özgül işlevleri şunlardır:

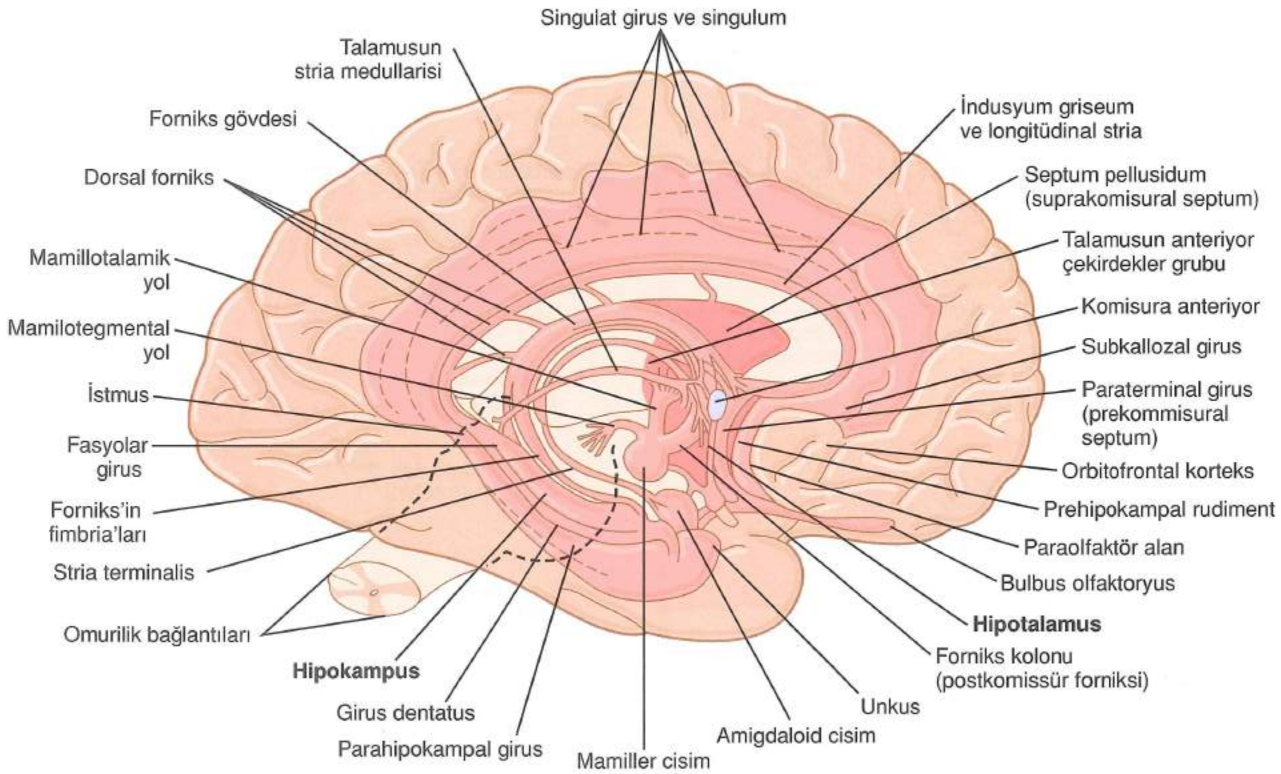


Şekil 59-2. Sıçan beyninde ayrıntılı olarak haritası çıkarılmış üç önemli nörohormonal sistem haritalanmıştır: *Noradrenalin sistemi*, dopamin sistemi, serotonin sistemi *(Kandel ER and Schwartz JH: Principals of Neural Science, 2nd Ed. New York, Elsevier, 1985'den adapte edilmiştir).*



Şekil 59-3. Beyin sapında, farklı transmiter maddeler (parentez içinde belirtilmiştir) salgılayan nöronların bulunduğu çeşitli merkezler. Bu nöronlar yukarıda diensefalon ve serebruma, aşağıda omuriliğe kontrol sinyalleri gönderirler.

1. *Lokus seruleus ve noradrenalin sistemi.* Lokus seruleus, pons ve mezensefalon arasındaki kavşakta çift taraflı olarak bulunan ve arkaya doğru yerleşim gösteren küçük bir alandır. Bu alandan çıkan sinir lifleri **Şekil 59-2**'nin üst kısmında, aynen sıçan için gösterildiği gibi tüm beyine dağılır ve *noradrenalin* salgılar. Noradrenalin genelde beyni uyararak yüksek aktivite düzeyinde tutar. Bununla birlikte, belirli nöron sinapslarında bulunan baskılayıcı reseptörler nedeniyle baskılayıcı etki gösterir. Bölüm 60'da bu sistemin muhtemelen, rüya görmede önemli rol oynadığını ve böylece uykunun hızlı göz hareketleri fazına (*REM uykusu*) yol açtığını göreceğiz.
2. *Substansiya nigra ve dopamin sistemi.* Substansiya nigra Bölüm 57'de bazal gangliyonlara ilişkin olarak tartışılmıştır. Üst mezensefalonda öne doğru yerleşim göstermektedir, nöronlarının sinir uçları kaudat çekirdek ve putamen'de sonlanır ve buralardan *dopamin* salgılanır. Komşu bölgelerde yerleşen nöronlar da dopamin salgılarlar, ancak bunların sinir uçları beynin daha ventral alanlarında özellikle hipotalamus ve limbik sistemde sonlanır. Dopaminin bazal gangliyonlarda, baskılayıcı bir transmiter olarak davrandığına inanılır, ancak beynin diğer bazı bölgelerinde uyarıcı da olabilir. Ayrıca Bölüm 57'den hatırlanacağı gibi, substansiya nigra'daki dopaminerjik nöronların harabiyeti Parkinson hastalığının temel nedenidir.
3. *Rafe çekirdekleri ve serotonin sistemi.* Pons ve medullanın orta hattında rafe çekirdekleri olarak adlandırılan birkaç ince çekirdek vardır. Bu çekirdeklerdeki nöronların çoğu *serotonin* salgılarlar. Bu nöronlar birçok liflerini diensefalona, daha az sayıda lifi de serebral kortekse gönderirler; ayrıca pek çok lif omuriliğe iner. Bölüm 49'da tartışıldığı gibi omurilikte serotonin salgılayan lifler ağrıyı baskılama yeteneğine sahiptirler. Bölüm 60'da tartıştığımız gibi, diensefalon ve serebrumda serotonin salgılanması da hemen tamamen baskılayıcı rol oynar ve bu da normal uykunun gerçekleşmesini sağlar.
4. *Retiküler aktive edici alanların dev hücreli nöronları ve asetilkolin sistemi.* Pons ve mezansefalonun retiküler aktive edici alanlarındaki dev hücreli nöronları (*dev hücreler*) daha önce tartışılmıştı. Bu büyük hücrelerden gelen lifler doğrudan iki dala ayrılırlar. Dallardan biri, beynin üst seviyelerine doğru çıkarken, diğeri retikülospinal yol ile omuriliğe



Şekil 59-4. Limbik sistemin anatomisi koyu pembe alanda gösterilmiştir. *(Warwick R and Williams PL: Gray's Anatomy, 35th Br. Ed. London, Longman Group Ltd, 1973'den adapte edilmiştir).*

iner. Bunların uçlarından salgılanan nörohormon *asetikolindir*. Çoğu bölgede asetilkolin, uyarıcı nörotransmiter olarak işlev yapar. Bu asetilkolin nöronlarının aktive edilmesi zihinde ani bir uyanıklığa ve sinir sisteminin uyarılmasına yol açar.

Beyinde Salgılanan Diğer Nörotransmiterler ve Nörohormonal Maddeler. Etkilerini özgül sinapslarda veya beyin sıvılarına salgılandıklarında gösteren diğer nörohormonal maddeleri, işlevlerine değinmeksizin, şöyle sıralayabiliriz: enkefalinler, gama aminobütirik asit, glutamat, vazopresin, adrenokortikotropik hormon, a-melanosit uyarıcı hormon (a-MSH), nöropeptid-Y (NPY), adrenalin, histamin, endorfinler, anjiyotensin II ve nörotensin. Görüldüğü gibi beyinde, her biri farklı beyin işlevlerini kontrol eden çok sayıda nörohormonal sistem vardır.

LİMBİK SİSTEM

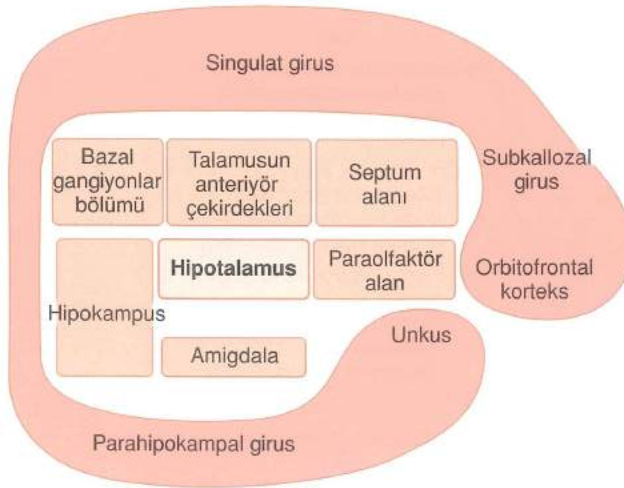
"Limbik" kelimesi "sınır" anlamına gelir. Limbik terimi beynin bazal bölgelerinin çevresindeki sınır yapıları tanımlamak için kullanılırdı. Ancak limbik sistemin işlevlerini daha iyi öğrendikçe, *limbik sistem* terimi, duygusal davranışları ve motivasyon güdülerini kontrol eden nöron devrelerinin tümünü kapsayan bir anlam kazanmıştır.

Limbik sistemin en önemli parçalarından biri, ilgili yapıları ile birlikte *hipotalamustur*. Davranışın kontrolündeki rollerine ek olarak, bu bölgeler, vücut ısısı, vücut sıvılarının ozmolaritesi, yeme ve içme dürtüleri, vücut ağırlığının kontrolü gibi vücudun pek çok iç ortam koşulunu kontrol eder. Bu işlevlere beynin *vejetatif işlevleri* denir ve kontrolleri davranışla yakından ilişkilidir.

LİMBİK SİSTEMİN İŞLEVSEL ANATOMİSİ; HİPOTALAMUSUN ANAHTAR KONUMU

Şekil 59-4 limbik sisteminin anatomik yapılarını göstermektedir. Görüldüğü gibi, bu sistem bazal beyin elemanlarının aralarında bağlantılar yaparak oluşturdukları karmaşık bir yapıdır. Fizyolojik bakış açısı ile tüm bu elemanların ortasına yerleşmiş, çok küçük bir yapı olan *hipotalamus*, limbik sistemin merkezi elemanlarından biridir. **Şekil 59-5** hipotalamusun limbik sistemindeki anahtar rolünü şematik olarak göstermektedir. Şekilde, hipotalamusu çevreleyen *septum, paraolfaktör bölge, epitalamus, talamusun anteriyor çekirdeği, bazal gangliyonların bir kısmı, hipokampus* ve *amigdala* dahil limbik sistemin diğer subkortikal yapıları da gösterilmiştir.

Çevredeki subkortikal limbik alanlar, limbik korteks-tir. Bu korteks, (1) frontal lobların ventral yüzeyinde *orbitofrontal alanda* başlayan, (2) yukarıya doğru *subkallozal girusa* uzanan, (3) *singulat girusta* serebral hemisferin ortasına doğru korpus kallozumun üzerinden geçen ve son olarak da (4) korpus kallozumun arkasından geçerek aşağıya, temporal lobun ventromedyal yüzeyine inen ve



Şekil 59-5. Limbik sistem; hipotalamus anahtar rolde gösterilmiştir.

unkus ve *parahipokampal girusa* doğru uzanan bir serebral korteks halkasından oluşmuştur.

Böylece, her bir serebral hemisferin medyal ve ventral yüzeyinde davranış ve duygularla yakından ilişkili bir grup derin yapıyı çevreleyen ve büyük bölümü *paleokorteksten* oluşan bir korteks halkası vardır. Bu limbik korteks halkası, *neokorteks* ile aşağı limbik yapılar arasında bağlantı kurar ve iki yönlü bir iletişim işlevini yürütür.

Hipotalamustan ve diğer limbik yapılardan kaynaklanan davranışla ilgili işlevlerin çoğu, beyin sapındaki retiküler çekirdekler ve bunlarla ilişkili diğer çekirdekler aracılığı ile gerçekleştirilir. Bölüm 56'da ve bu bölümün başlarında değinildiği gibi, retiküler formasyonun uyarıcı kısmının uyarılması, beyinde ve omurilik sinapslarının çoğunda uyarılabilirliği önemli derecede artırabilir. Bölüm 61'de de otonom sinir sistemini kontrol eden hipotalamik sinyallerin çoğunun, beyin sapına yerleşmiş sinaptik çekirdekler aracılığıyla iletildiğini göreceğiz.

Limbik sistem ile beyin sapı arasındaki iletişimin önemli bir yolu, serebral korteksin septal ve orbitofrontal bölgelerinden çıkıp hipotalamusun ortasından beyin sapı retiküler formasyonuna inen *medyal önbeyin demetidir*. Bu her iki yönde bilgi taşıyan lif demeti, bir anahat iletişim sistemi oluşturur. İletişim sisteminin ikinci yolu ise beyin sapı retiküler formasyonu, talamus, hipotalamus ve bazal beynin diğer komşu alanlar arasında yer alan kısa yollardır.

HİPOTALAMUS, LİMBİK SİSTEMİN TEMEL KONTROL MERKEZİ

Hipotalamus ancak bir kaç santimetreküp (sadece yaklaşık 4 gr ağırlığında) olan küçük yapısına rağmen limbik sistemin tüm düzeyleri ile iki yönlü iletişim yollarına sahiptir. Hipotalamus ve ona yakın komşu yapılar sinyallerini üç yöne gönderirler: (1) arkaya ve aşağıya doğru beyin sapına, başlıca mezensefalonun retiküler formasyonu, pons ve medullaya ve oradan da otonom sinir sisteminin periferik sinirlerine; (2) yukarı doğru, serebrum ve diansefalonun daha yüksek alanlarına, özellikle anteriyor talamus ve limbik kortekse ve; (3) hipofiz bezinin ön ve arka loblarının birçok salgı işlevini kontrol etmek üzere hipotalamik infindubuluma.

Beyin kütlesinin %1'den daha azını temsil eden hipotalamus, limbik sistemin kontrol yollarının en önemlilerinden biridir. Vücudun endokrin ve vejetatif işlevlerinin çoğunu ve aynı zamanda pek çok duygusal davranışı kontrol eder.

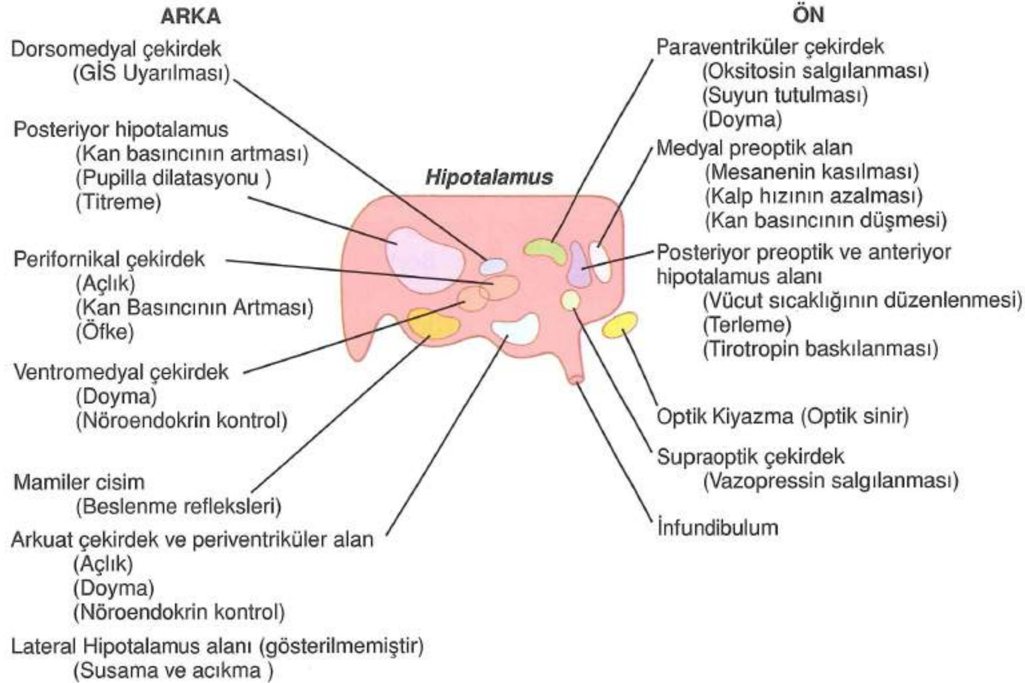
HİPOTALAMUSUN VEJETATİF VE ENDOKRİN KONTROL İŞLEVLERİ

Vücudun çeşitli işlevlerini kontrol eden farklı hipotalamik mekanizmalar çok önemlidir ve kitabın çeşitli bölümlerinde tartışılmıştır. Örneğin hipotalamusun arteryel basıncı düzenlemedeki rolü Bölüm 18, susama ve su tutulmasındaki rolü Bölüm 30, iştah ve enerji tüketimindeki rolü Bölüm 72, vücut sıcaklığının düzenlenmesindeki rolü Bölüm 74 ve endokrin kontrolü de Bölüm 76'da tartışılmıştır. Bununla birlikte hipotalamusu işlevsel bir birim olarak tanımlamak amacıyla daha önemli vejetatif ve endokrin fonksiyonlarını burada da özetleyelim.

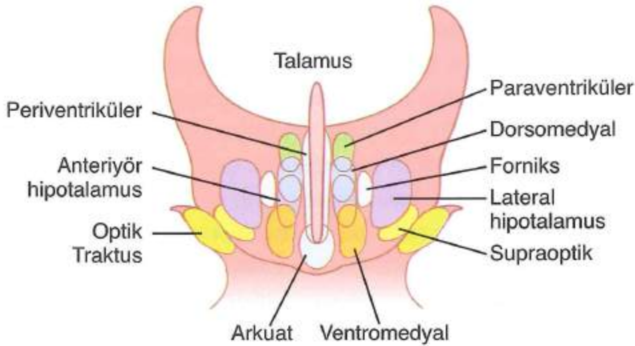
Şekil 59-6 ve **59-7**, **Şekil 59-4**'de sadece küçük bir alanda temsil edilen hipotalamusun genişletilmiş kesitlerini göstermektedir. Bu çizimleri birkaç dakika inceleyin, özellikle **Şekil 59-6**'da hipotalamik çekirdekler uyarıldığında uyarılan ya da baskılanan çeşitli aktiviteleri okuyun. **Şekil 59-6**'da gösterilen bu merkezlere ek olarak hipotalamusun her iki yanında geniş bir *lateral hipotalamik alan* (**Şekil 59-7**'de gösterilmiştir) bulunur. Lateral alanlar özellikle susama, açlık ve çeşitli duygusal dürtülerin kontrol edilmesinde önemlidir.

Özgül aktivitelerle ilgili alanlar, şekilde gösterildiği gibi kesin sınırlarla birbirinden ayrılmamıştır, bu nedenle bu şemalar incelenirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca şekillerde belirtilen etkilerin özgül kontrol çekirdeklerinin uyarılmasıyla mı, yoksa başka bir yerde bulunan kontrol çekirdeklerinden gelen veya oraya ulaşan sinir yollarının aktivasyonuyla mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bu uyarıya dikkat ederek hipotalamusun vejetatif ve kontrol işlevleriyle ilgili aşağıdaki genel tanımlamayı verebiliriz.

Kardiyovasküler Düzenleme. Hipotalamus boyunca farklı alanların uyarılması kardiyovasküler sistemde arteryel basınç ve kalp hızı değişiklikleri de dahil birçok nörojenik etkiye neden olur. Genel olarak *posteriyor* ve *lateral hipotalamusun* uyarılması arteryel basıncı ve kalp hızını artırırken, *preoptik alanın* uyarılması çoğunlukla zıt etkiler yaparak hem arteryel basınç, hem de kalp hızını



Şekil 59-6. Hipotalamusun kontrol merkezleri (sagital kesit).



Şekil 59-7. Hipotalamusun koronal kesiti, hipotalamik çekirdeklerin medyolateral konumlarını göstermektedir.

azaltır. Bu etkiler başlıca pons ve medullanın retiküler bölgelerindeki özgül kardiyovasküler kontrol merkezlerine iletilir.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi. Hipotalamusun ön bölümü, özellikle de *preoptik alan* vücut sıcaklığının düzenlenmesiyle ilgilidir. Bu alandan geçen kanın sıcaklığındaki artış, sıcaklığa duyarlı nöronların aktivitesini artırırken vücut sıcaklığının düşmesi de bunların aktivitelerini azaltır. Böylece, bu nöronlar Bölüm 74'de tartışıldığı gibi vücut sıcaklığını artıran veya azaltan mekanizmaları kontrol ederler.

Vücut Suyunun Düzenlenmesi. Hipotalamus vücut suyunu iki yolla düzenler: (1) susama duygusu yaratarak hayvanın ya da insanın su içmesini sağlar ve (2) İdrarla su atımını kontrol eder. *Susama merkezi* olarak adlandırılan bölge lateral hipotalamusta bulunmaktadır. Bu merkezde veya buna komşu alanlarda sıvı elektrolitleri çok yoğun duruma geldiğinde hayvanda su içmeye yönelik şiddetli bir istek gelişir, en yakın su kaynağını arar ve susama merkezindeki elektrolit yoğunluğu normale dönünceye kadar su içer.

Böbrekle su atımının kontrolü başlıca *supraoptik* çekirdekler tarafından yapılır. Vücut sıvıları çok yoğunlaştığında bu alandaki nöronlar uyarılır. Bu nöronlardan çıkan sinir lifleri hipotalamusun infindubulumu boyunca aşağı uzanarak arka hipofize gelir ve burada sinir uçlarından *antidiüretik hormon* (*vazopressin* de denir) salgılanır. Bu hormon kana emilerek böbreklere taşınır ve böbrek toplayıcı kanallarında su geri emiliminin artmasına yol açar. Böylece idrarla su kaybı azalır fakat elektrolit atımı devam ettiğinden vücut sıvılarının yoğunluğu normale döner. Bu işlevler Bölüm 29'da anlatılmıştır.

Uterus Kasılmasının ve Memeden Süt Boşalmasının Düzenlenmesi. *Paraventriküler çekirdeğin* uyarılması buradaki hücrelerin *oksitosin* hormonu salgılamasına yol açar. Bu hormon uterusun kasılabilirliğini artırır ve aynı zamanda meme alveollerini çevreleyen miyoepiteliyal hücrelerin kasılmasını sağlayarak alveoldeki sütün meme başından atılmasını sağlar.

Gebeliğin sonunda özellikle bol miktarda oksitosin salgılanır, bu salgı doğum sancılarının oluşmasına

yardımcı olarak bebeğin doğumunu kolaylaştırır. Aynı zamanda bebek annesinin memesini emdiğinde meme başından arka hipotalamusa giden refleks bir sinyal, oksitosin salgılanmasına neden olur; oksitosin meme başından sütün boşalması için gerekli işlevleri yerine getirir, böylece bebek kendi beslenmesini sağlamış olur. Bu işlevler Bölüm 83'de tartışılmıştır.

Gastrointestinal Sistem ve Beslenmenin Düzenlenmesi. Hipotalamusun çeşitli alanlarının uyarılması hayvanda aşırı açlık, şiddetli bir iştah ve yoğun bir yiyecek arama isteği doğurur. Açlık ile en yakın ilişkili alan, *lateral hipotalamik bölge*dir. Diğer yandan hipotalamusta bu bölgenin çift taraflı hasarlanması yeme isteğinin kaybolmasına, bazen de Bölüm 72'de tartışıldığı gibi hayvanın açlıktan ölmesine yol açar.

Yeme isteğine karşıt olan, *doyma merkezi* olarak adlandırılan bir merkez de *ventromedyal çekirdeklerde* bulunur. Bu merkez elektriksel yolla uyarıldığında yemek yiyen bir hayvan ani olarak yemeyi durdurur ve yiyeceğe karşı tam bir ilgisizlik gösterir. Diğer yandan bu alan çift taraflı olarak tahrip edildiğinde ise hayvan doymak bilmez, hipotalamik açlık merkezleri aşırı aktive olur, şiddetli iştah ortaya çıkar ve sonuçta hayvan aşırı şişmanlar. Hipotalamusun *arkuat çekirdeğinde*, uyarıldıklarında iştahı artıran veya azaltan en az iki tip nöron vardır. Hipotalamustaki diğer bir bölge de gastrointestinal aktivitenin tüm kontrolüne katılan, dudak yalama ve yutma gibi birçok beslenme refleksini kısmen kontrol eden *mamiller cisimler*dir.

Ön Hipofiz Bezinden Endokrin Hormon Salgılanmasının Hipotalamik Kontrolü. Hipotalamusta belirli alanların uyarılması *ön* hipofiz bezinden hormon salgılanmasına neden olur. Bu konu, endokrin bezlerin sinirsel kontrolü ile ilgili olarak Bölüm 75'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Temel mekanizmalar kısaca aşağıdaki gibidir:

Ön hipofiz bezi başlıca, önce hipotalamusun alt kısmına gelip sonra ön hipofiz damar sinüslerine dökülen venler yoluyla kanlanır. Ön hipofize ulaşmadan önce hipotalamustan geçerken kana, çeşitli hipotalamik çekirdeklerden özgül *salgılatıcı* ve *baskılayıcı* hormonlar katılır. Bu hormonlar kan dolaşımıyla ön hipofize taşınarak ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını kontrol eden bez hücrelerini etkilerler.

Özet. Hipotalamusun birçok farklı bölgesi özgül vejetatif ve endokrin işlevleri kontrol eder. Bu bölgelerin fonksiyonları hala tam olarak anlaşılamamıştır; yukarıda farklı hipotalamik işlevler için gösterilmiş olan özgül bölgeler zamanla değişebilir.

HİPOTALAMUSUN DAVRANIŞLA İLGİLİ İŞLEVLERİ VE İLGİLİ LİMBİK YAPILAR

Uyarılmanın Ortaya Çıkardığı Etkiler. Hipotalamusun, vejetatif ve endokrin işlevlerinin yanısıra insan ve hayvan duygusal davranışları üzerinde de derin etkileri vardır, bu etkiler hipotalamusun uyarılması veya lezyonlarıyla ortaya çıkar. Hayvanlarda uyarılmayla ortaya çıkan bazı davranış etkileri aşağıdaki gibidir:

1. *Lateral hipotalamus*un uyarılması yukarıda tartışıldığı gibi sadece susama ve açlık duygusu yaratmakla kalmaz, aynı zamanda daha sonra tartışılacağı gibi hayvanın genel aktivite düzeyini artırarak öfke ve kavga davranışına da yol açar.
2. *Ventromedyal çekirdeğin* ve çevresindeki alanların uyarılması, başlıca lateral hipotalamusun uyarılmasıyla ortaya çıkan davranışlara zıt etkiler yaratır-yani *doyma* hissi, *yemenin azalması* ve *sakinleşme*.
3. Üçüncü ventriküle yakın komşulukta bulunan *periventriküler ince çekirdek bölgesinin* (aynı zamanda hipotalamusun bu alanıyla devam eden mezensefalik santral gri maddesinin) uyarılması genellikle *korku* ve *cezalanma yanıtı* uyandırır.
4. *Seks dürtüsü*, hipotalamusun çeşitli alanlarından, özellikle en ön ve en arka hipotalamus bölgelerinden uyarılabilir.

Hipotalamus Lezyonlarının Ortaya Çıkardığı Etkiler. Hipotalamustaki lezyonlar genelde uyarılmayla ortaya çıkan etkilere zıt etkiler yaratır. Örneğin:

1. Lateral hipotalamusun çift taraflı lezyonları yeme içme dürtülerini azaltarak hemen hemen sıfır düzeyine indirir, çoğu zaman da ölümcül açlığa yol açar. Bu lezyonlar aynı zamanda hayvanda aktivitelerin çoğunun kaybıyla aşırı *pasifliğe* yol açar.
2. Hipotalamusun ventromedyal alanlarının çift taraflı lezyonu başlıca lateral hipotalamusun lezyonlarıyla oluşan etkilere zıt etkiler yaratır: aşırı yeme ve içme dürtüleri ile birlikte hiperaktivite görülmesine yol açar ve çoğu zaman en hafif kışkırtmaya karşı bile aşırı öfke nöbetleriyle birlikte vahşice davranışlar ortaya çıkar.

Limbik sistemin diğer alanlarının, özellikle amigdala, septal alan ve mezensefalondaki alanların uyarılması veya lezyonları çoğu kez hipotalamustakilere benzer etkiler gösterir. Bunlardan bazılarını sonra daha ayrıntılı olarak tartışacağız.

LİMBİK SİSTEMİN ÖDÜL VE CEZA İŞLEVİ

Buraya kadar olan tartışmadan da anlaşıldığı gibi çeşitli limbik yapıların, özellikle duyuların *afektif* (duygudurumu) doğasıyla ilgili olduğu açıktır, yani duyular ya *hoşa gider* ya da *rahatsız eder*. Bu afektif nitelik aynı zamanda *ödül* veya *ceza* ya da *doyum* veya *tiksinme* olarak

da adlandırılır. Belirli limbik alanların elektriksel yolla uyarılması hayvanın hoşuna giderken veya doyum sağlarken, diğer bölgelerin uyarılması terör, ağrı, korku, savunma ve kaçma reaksiyonları veya tüm diğer cezalanma davranışlarını doğurur. Bu iki zıt yanıtlama sisteminin uyarılma derecesi hayvanın davranışını büyük ölçüde etkiler.

Ödül Merkezleri

Maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda beynin ödül ve ceza merkezlerini haritalandırmak için elektriksel uyarıcılar kullanılmıştır. Bu teknikte, beynin farklı bölgelerine elektrotlar yerleştirilmiştir, böylece hayvan kaldıraca basarak bu bölgeleri uyarabilir. Bir bölgenin uyarılması hayvana ödüllendirilme duygusu veriyorsa hayvan kaldıraca tekrar tekrar, bazen saatte binlerce kez basacaktır. Üstelik ödül alanını uyarmaya zıt olarak bazı lezzetli yiyecekleri seçme şansı sunulduğunda bile, hayvanın çoğu zaman elektriksel uyarıyı tercih ettiği gözlenmektedir.

Bu yöntem kullanılarak başlıca ödül merkezlerinin *medyal ön beyin demeti* boyunca yer aldığı, özellikle hipotalamusun *lateral* ve *ventromedyal çekirdeklerinde* bulunduğu anlaşılmıştır. Lateral çekirdeklerin ödül alanları kapsamında bulunması -gerçekten burası en güçlü ödül alanlarından biridir- şaşırtıcıdır, çünkü bu alanın güçlü şekilde uyarılması hiddete yol açabilir. Bu durum çeşitli alanlar için de geçerlidir; zayıf uyaranlar ödüllenme duygusu yaratırken daha güçlü uyaranlar cezalanma duygusu yaratır. Daha az güçlü ödüllenme merkezleri; hipotalamustaki büyük ödüllenme merkezlerine göre ikincil alanlar; septum, amigdala, talamusun bazı alanları ve bazal gangliyonlarda bulunur ve aşağı doğru mezensefalonun bazal tegmentumuna uzanır.

Ceza Merkezleri

Daha önce tartışılan uyarıcı aygıt, kaldıraca basıldığında elektriksel uyaranın kesilmesine yol açacak, onun dışında sürekli uyarı verecek şekilde de düzenlenebilir. Bu durumda elektrot ödüllenme alanlarından birindeyse hayvan kaldıraca basmayacak, fakat cezalanma bölgelerine uygulandığında hemen uyarıyı kesmeyi öğrenecektir. Bu alanların uyarılması hayvanın korku, terör, ağrı, cezalanma gibi tüm hoşnutsuzluk belirtilerini göstermesine neden olur.

Bu teknik kullanılarak en güçlü ceza ve kaçma duygusu yaratan alanların mezensefalonda Sylvius kanalını çevreleyen santral gri alanda bulunduğu ve yukarı doğru talamus ve hipotalamusun periventriküler alanına doğru uzandığı anlaşılmıştır. Daha az güçlü ceza alanları ise amigdala ve hipokampusun bazı bölgelerinde bulunmuştur. Özellikle ilginç olan, ceza merkezlerinin uyarılmasıyla sıklıkla ödül ve haz merkezlerinin baskılanmasıdır; bu da ceza ve korkunun haz ve ödüle baskın geldiğini gösterir.

Öfke—Ceza Merkezleriyle Bağlantısı

Hipotalamusun ve diğer limbik yapıların ceza merkezleriyle ilgili olan ve çok iyi tanımlanmış duygusal davranış modeli *öfkedir*. Bu, aşağıdaki şekilde tanımlanır:

Beynin ceza merkezlerinin, özellikle de *hipotalamusun periventriküler alanı* ve *lateral hipotalamusun* güçlü biçimde uyarılması hayvanda (1) savunma postürü oluşmasına, (2) pençelerin gerilmesine, (3) kuyruk kaldırmaya, (4) tıslamaya, (5) tükürük salgılamaya, (6) homurdanmaya, (7) tüylerin dikleşmesine, gözlerinin açılmasına ve pupilla genişlemesine sebep olur. Ayrıca çok hafif bir kışkırtma bile ani bir saldırıya geçmesine sebep olur. Bu genelde, şiddetle cezalandırılmış bir hayvandan beklenilebilecek bir davranış modelidir ve *öfke* olarak adlandırılır.

Neyse ki normal bir hayvanda öfke olgusu, temelde hipotalamusun ventromedyal çekirdeklerinden gelen baskılayıcı uyarılarla kontrol altında tutulmaktadır. Ayrıca hipokampus ve ön limbik korteks bölümleri, özellikle ön singulat giruslar ve girus subkallozum, öfke olgusunu baskılamaya yardımcı olur.

Sakinleşme ve Uysallık. Ödül merkezleri uyarıldığında tam tersi bir duygusal davranış biçimi oluşur: sakinleşme ve uysallık.

ÖDÜL VE CEZANIN DAVRANIŞTAKİ ÖNEMİ

Hemen hemen yaptığımız herşey bir bakıma ödül ve cezayla ilgilidir. Eğer ödüllenme getirecek bir iş yapıyorsak ona devam ederiz, eğer cezalanma söz konusu ise işi bırakırız. Bu nedenle, ödül ve ceza merkezleri şüphesiz, fiziksel aktivitelerimizin, dürtülerimizin, nefretimizin, motivasyonlarımızın kontrolünde en önemlilerindendir.

Trankilizanların Ödül ve Ceza Merkezleri Üzerindeki Etkisi. Klorpromazin gibi bir trankilizanın (sakinleştirici) uygulanması genellikle ödül ve ceza merkezlerinin her ikisini birden baskılar, dolayısıyla hayvanın duygusal tepkilerini azaltır. Onun için psikotik durumlarda trankilizanların hipotalamus ve limbik sistemle bağlantılı birçok önemli davranış alanını baskılayarak etki yaptıkları sanılmaktadır.

Öğrenme ve Bellekte Ödül ve Cezanın Önemi — Alışma ve Pekiştirme

Hayvan deneyleri, bir ödül ya da cezaya neden olmayan duysal deneyimlerin çok güç hatırlandığını göstermiştir.

Beyinden elde edilen elektriksel kayıtlar, yeni deneyimlenen duysal uyarıların daima çeşitli kortikal alanları uyardığını gösterir. Fakat uyaran tekrar tekrar uygulansa da duysal deneyim bir ceza veya ödül duyusu doğurmuyorsa kortikal yanıtlar neredeyse tamamen söner. Böylece hayvan özgül duysal uyarana *alışır* ve artık onu ihmal eder.

Eğer uyaran nötr olmak yerine ceza ya da ödüllenmeye *neden oluyorsa* kortikal yanıt, uyarı tekrarlandıkça söneceği yerde daha da şiddetlenir, burada yanıtın *pekiştirildiğinden* söz edilir. Bir hayvan ödül ve cezaya neden olan duyular için kuvvetli bellek izleri oluştururken sıradan duysal uyarılara karşı tam bir alışma geliştirir.

Limbik sistemin ceza ve ödül merkezlerinin öğrendiğimiz bilginin seçilmesinde önemli rolü olduğu açıktır, genellikle bilginin yüzde 99'u atılır yüzde 1'den azı da bellekte saklanır.

LİMBİK SİSTEMİN DİĞER BÖLÜMLERİNİN ÖZGÜL İŞLEVLERİ

HİPOKAMPUSUN İŞLEVLERİ

Hipokampus, serebral korteksin, lateral ventrikülün iç kısmının ventral yüzeyini oluşturmak üzere içe doğru katlanan uzamış parçasıdır. Hipokampusun bir ucu amigdaloid çekirdeklere dayanır, bir kenarı da temporal lobun ventromedyal korteksini oluşturan parahipokampal girus ile kaynaşır.

Hipokampusun (komşuluğundaki temporal ve paryetal lob yapıları ile birlikte *hipokampal formasyon* olarak adlandırılır) amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimler gibi temel limbik sistem bölgelerinin yanı sıra, serebral korteksin birçok bölgesiyle de çok sayıda bağlantısı vardır; bunlar daha çok dolaylı bağlantılardır. Hemen her türlü duysal deneyim hipokampusun hiç olmazsa küçük bir bölümünü aktive eder, buna karşılık hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece hipokampus, gelen duysal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranışları başlatmak üzere içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynar. Diğer limbik yapılarda olduğu gibi hipokampusun değişik alanlarının uyarılması da öfke, edilgenlik, aşırı seks güdüsü gibi hemen her türlü davranış biçiminin görülmesine sebep olur.

Hipokampusun diğer bir özelliği aşırı uyarılabilmesidir; örneğin hafif elektriksel uyaranlar hipokampus bölgelerinde uyaran kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere neden olur; bu da hipokampusun belki normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir. Hipokampal nöbetler sırasında insanlar koku, görme, işitme, dokunma ve bunun gibi halüsinasyonlar içeren çeşitli psikomotor etkiler yaşarlar; kişi bilincini kaybetmemiş olsa ve yaşananların gerçek olmadığını bilse bile bu halüsinasyonlar önlenemez. Hipokampusun bu aşırı uyarılabilme nedenlerinden biri belki de hipokampus korteksinin bazı alanlarının beynin diğer bölgeleri gibi altı tabaka değil üç sinir hücresi tabakasından oluşmasıdır.

Hipokampusun Öğrenmedeki Rolü

Hipokampusların Çift Taraflı Çıkarılması-Öğrenme Yeteneğinin Kaybı (Anterograd Amnezi). Hipokampuslar epilepsi tedavisi için az sayıda insanda cerrahi girişimle çift taraflı olarak çıkarılmıştır. Bu insanlar önceden öğrenilmiş anıları tatminkar bir şekilde hatırlayabilmekte, ancak sözel simgelere dayanan yeni bilgi edinememektedirler. Gerçekten de, her gün ilişkide oldukları insanların isimlerini bile öğrenemezler. Yine de günlük aktiviteleri sırasında gerçekleşen olayları bir an için hatırlayabilirler. Böylece, saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler ama birkaç dakikadan fazla uzun süreli bellek oluşturma yetenekleri ya kısmen ya da tamamen yok olmuştur. Bu, Bölüm 58'de tartışılan *anterograd amnezi* denilen olgudur.

Hipokampusun Öğrenmedeki Teorik İşlevi. Hipokampus olfaktör korteksin bir bölümü olarak gelişmiştir. Aşağı sınıf hayvanlarda bu korteks hayvanın ne yiyeceğini, hangi nesnenin tehlikeli olduğunu, hangi kokunun sekse davet ettiğini saptamakta önemli rol oynar; yani ölüm-kalım önemi taşıyan kararları alır. Beynin en erken evrimsel gelişiminde hipokampus muhtemelen, gelen duysal sinyallerin önemini ve önem derecesini belirleyen ve kritik kararlar alan bir nöron mekanizmasını oluşturmuştur. Bu kritik karar alma yeteneği bir kez oluştuktan sonra, belki de beynin geri kalan kısmı aynı karar için yine ona başvurur. Hipokampus bir nöron sinyalinin önemli olduğunu bildirdiğinde, bu belleğe alınır.

Kişi nötr uyaranlara çabucak alıştığı halde zevk veya ağrıya sebep olan duysal bir deneyim daha gayretli bir şekilde öğrenilir. Bunun mekanizması nedir? Hipokampusun kısa-süreli belleğin uzun-süreli belleğe çevrilmesine yol açan yönlenmeyi sağladığı ileri sürülmüştür; yani hipokampus kalıcı olarak depolanıncaya kadar, yeni bilginin zihnimizde tekrar edilmesini sağlayarak sinyalleri depo alanlarına aktarır. Mekanizma ne olursa olsun,

hipokampuslar olmadan sözel ya da simgesel uzun-süreli anıların *pekiştirilmesi* ya zayıf olur ya da mümkün olmaz.

Amigdalanın İşlevleri

Amigdala her temporal lobun medyal ön kutbunun korteksinin hemen altında bulunan çekirdek topluluğudur. Limbik sistemin diğer bölgeleriyle olduğu gibi hipotalamusla da çok sayıda iki yönlü bağlantıları vardır.

Aşağı sınıf hayvanlarda amigdala büyük ölçüde koku uyaranlarıyla ve onların limbik beyinle olan karşılıklı bağlantıları ile ilişkilendirilir. Bölüm 54'de belirtildiği gibi koku traktusunun en büyük kollarından biri, amigdalanın *kortikomedyal çekirdekler* olarak adlandırılan kısmında sonlanır. Bu bölge temporal lobun olfaktor piriform alanında, hemen korteksin altında yer alır. İnsanda amigdalanın bir başka bölümü olan *bazolateral çekirdekler*, bu olfaktor parçadan çok daha fazla gelişmiştir, genellikle koku uyaranlarıyla bağlantılı olmayan davranış aktivitelerinde önemli roller oynar.

Amigdala, limbik korteksin bütün bölümlerinden olduğu kadar, temporal, paryetal, oksipital lobların neokorteksinden, özellikle de işitsel ve görsel asosiyasyon alanlarından nöron sinyalleri alır. Bu çok yönlü bağlantıları sayesinde amigdala, limbik sistemin kişinin dünyadaki yerini gördüğü "pencere"si olarak adlandırılmıştır. Amigdala sinyalleri (1) yukarıdaki kortikal alanlara (2) hipokampusa (3) septuma (4) talamusa ve (5) özellikle hipotalamusa iletir.

Amigdalanın Uyarmasının Etkileri. Genelde amigdalanın uyarılması hemen hemen hipotalamus uyarılmasında görülen bütün etkileri ve diğer bazı etkileri doğurur. Hipotalamus aracılığıyla oluşan etkiler (1) arteryel basınçta düşme veya yükselme, (2) kalp atım hızının artması veya azalması, (3) sindirim sisteminde hareket ve salgının artması veya azalması, (4) dışkılama ve işeme, (5) pupilla genişlemesi ya da nadiren daralması, (6) piloereksiyon, (7) çeşitli ön hipofiz hormonlarının, özellikle gonadotropinlerin ve adrenokortikotrop hormonların salgılanmasıdır.

Hipotalamus aracılığı ile oluşan etkilerden başka, amigdala uyarılması farklı tipte istemsiz hareketlere neden olur. Bunlar (1) başı kaldırma, vücudu bükme gibi tonik hareketler, (2) dönme hareketleri, (3) bazen klonik, ritmik hareketler, (4) koku, yeme, yalanma, çiğneme ve yutma ile bağlantılı farklı tipte hareketleri içerir.

Ayrıca bazı amigdaloid çekirdeklerin uyarılması nadiren, öfke, kaçma, ceza ve korku ile karakterize olan, daha önce hipotalamus uyarılmasıyla ortaya çıktığı belirtilen öfke modeline benzer bir davranışa neden olur. Diğer çekirdeklerin uyarılması da ödüllenme ve zevk tepkileri verebilir.

Son olarak, amigdalanın diğer kısımlarının uyarılması ereksiyon, çiftleşme hareketleri, ejakulasyon, ovulasyon, uterus faaliyeti, erken doğum gibi cinsel yanıtlara neden olur.

Amigdalanın İki Taraflı Çıkarılmasının Etkileri-Klüver-Bucy Sendromu. Bir maymunda her iki temporal lobun ön bölgeleri harap edildiğinde sadece temporal korteks bölümleri değil temporal lobların içinde yer alan amigdaller de haraplanır. Bu durum, Klüver-Bucy sendromu denilen bir seri davranış değişikliklerine sebep olur. Bu hayvanlarda (1) aşırı korkusuzluk (2) herşeye karşı aşırı merak, (3) çabuk unutma, (4) her nesneyi ağza götürme, hatta sert nesneleri yemeye çalışma (5) sıklıkla yavru hayvanlarla hatta farklı cinsiyet veya türden hayvanlarla bile çiftleşmeye çalışacak denli aşırı cinsel dürtüler bulunur. Benzeri lezyonlar insanlarda nadir görülmesine rağmen, hasta insanlar da maymundan çok farklı reaksiyon vermezler.

Amigdalanın Genel İşlevi. Amigdalalar yarı bilinçli bir düzeyde çalışan davranışsal bilinç alanı gibi görünmektedir. Aynı zamanda kişinin çevresi ve düşünceleri ile ilgili anlık durumunu limbik sisteme yansıtırlar. Bu bilgilere dayanarak amigdalaların kişinin her duruma uygun bir davranış yanıtı oluşturmasını sağladığına inanılmaktadır.

Limbik Korteksin İşlevi

Limbik sistemin en az anlaşılmış kısmı limbik korteks denilen ve subkortikal limbik yapıları saran serebral korteks halkasıdır. Bu bölge, korteksin geri kalan kısımlarından limbik sisteme ve aynı zamanda ters yöne sinyallerin iletildiği bir geçiş alanı işlevi görür. Bu yüzden limbik korteks gerçekte *davranışı kontrol eden* serebral bir *asosiasyon alanı* gibidir.

Limbik korteksin değişik bölgelerinin uyarılması bunların işlevleri hakkında doğru bir bilgi vermemiştir. Bununla birlikte, limbik sistemin bölgelerinin uyarılmasında tanımlanan bütün davranış modelleri limbik korteksin değişik kısımları uyarıldığında da oluşturulabilir. Keza bazı limbik kortikal alanların çıkarılması da hayvan davranışında aşağıdaki gibi bazı kalıcı değişikliklere neden olur.

Ön Temporal Korteksin Çıkarılması. Ön temporal korteks çift taraflı çıkarıldığında hemen daima amigdalalar da zarar görür. Bu konu daha önce tartışılmış ve Klüver-Bucy sendromuna işaret edilmiştir. Hayvan özellikle tüketici bir davranış geliştirir, önüne gelen her şeyi yoklar, uygun olmayan hayvanlara ve cansız nesnelere karşı şiddetli seks güdüsü gösterir, bütün korkusunu kaybeder ve sonuçta uysallaşır.

Arka Orbital Frontal Korteksin Çıkarılması. Orbital frontal korteksin çift taraflı çıkarılması yoğun motor huzursuzluk sonucu uykusuzluğa sebep olur, hayvan sürekli hareket halindedir ve neredeyse hiç oturmadan sürekli dolaşır.

Ön Singulat ve Subkallozal Girusların Çıkarılması. Bu iki girus limbik korteksin prefrontal serebral korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağını oluşturur. Bu girusların çift taraflı harabiyeti septum ve

hipotalamustaki öfke merkezlerini prefrontal inhibitör etkiden kurtarır. Onun için hayvan hırçınlaşabilir ve normal halinden daha çok öfke nöbetlerine maruz kalır.

Özet. Daha ileri bilgiler edinilinceye kadar belki en iyisi, limbik kortikal alanların, davranış biçimlerini kontrol eden subkortikal limbik yapıların işlevleri ile serebral korteksin özgül alanlarının işlevleri arasında orta derece ilişkilendirici bir konumda olduğunu kabul etmektir. O halde, ön temporal kortekste özellikle tat ve koku davranış asosiyasyonları bulunur. Parahipokampus giruslarında karmaşık işitsel asosiyasyonları ve arka temporal lobun Wernicke alanından kaynaklanan karmaşık düşünce asosiyasyonları bulunur. Orta ve arka singular kortekste ise duysal motor davranış bağlantılarının bulunduğuna inanılır.

Kaynaklar

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat Rev Neurosci 9:182, 2008.

Koelsch S: Brain correlates of music-evoked emotions. Nat Rev Neurosci 15:170, 2014.

LeDoux JE: Coming to terms with fear. Proc Natl Acad Sci U S A 111:2871, 2014.

Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. News Physiol Sci 19:22, 2004.

Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P: The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. J Physiol 591:2381, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 15:367, 2014.

Neves G, Cooke SF, Bliss TV: Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci 9:65, 2008.

Pessoa L: On the relationship between emotion and cognition. Nat Rev Neurosci 9:148, 2008.

Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al: Biological studies of post-traumatic stress disorder. Nat Rev Neurosci 13:769, 2012.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. Nat Rev Neurosci 15:157, 2014.

Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S: Stress, memory and the amygdala. Nat Rev Neurosci 10:423, 2009.

Russo SJ, Murrough JW, Han MH, et al: Neurobiology of resilience. Nat Neurosci 15:1475, 2012.

Russo SJ, Nestler EJ: The brain reward circuitry in mood disorders. Nat Rev Neurosci 14:609, 2013.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev 83:803, 2003.

Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. Nat Rev Neurosci 10:211, 2009.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 10:397, 2009.

Beyin Etkinlik Durumları-Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar ve Demans

Hepimiz beynin uyku, uyanıklık, aşırı uyarılma gibi farklı etkinlik durumlarını ve neşe, depresyon ve korku gibi farklı duygudurum seviyelerini biliriz. Tüm bu durumlar, genelde beyinde üretilen farklı uyarıcı ve baskılayıcı kuvvetlerin sonucunda ortaya çıkar. Bölüm 59'da beynin geniş bölümlerini aktive etme yeteneğine sahip sistemleri tanıtırken, bu konuyu kısmen tartışmaya başlamıştık. Bu bölümde, uykudan başlayarak beynin özgül durumları hakkında bilinenleri kısaca gözden geçireceğiz.

UYKU

Uyku, kişinin duysal veya diğer uyaranlarla uyandırılabileceği bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır. Uykunun, kişinin bilinçsizlik durumundan uyandırılamadığı koşulu ifade eden *komadan* farkı ayrımsanmalıdır. Uykunun, çok hafif uykudan çok derin uykuya kadar uzanan farklı düzeyleri vardır. Uyku araştırmacıları uykuyu, aşağıdaki altbölümlerde tarif edilen farklı niteliklere sahip tümüyle farklı iki tipe ayırmaktadırlar.

UYKUNUN İKİ TİPİ—YAVAŞ DALGA UYKUSU VE HIZLI GÖZ HAREKETİ (REM) UYKUSU

Kişi her gece, birbirini izleyen iki farklı uyku tipinden oluşan aşamalardan geçer (**Şekil 60-1**). Bunlar daha sonra tartışacağımız gibi, (1) kişi uykuda olmasına karşın gözlerde hızlı hareketler oluştuğu için *hızlı-göz hareketi (rapid-eye-movement, REM) uykusu* ve (2) beyin dalgaları güçlü ve düşük frekanslı olduğu için *yavaş dalga uykusu veya non-REM (NREM) uyku* olarak adlandırılır.

REM uykusu genç erişkinde dönemler halinde ve toplam uyku süresinin yüzde 25'ini kaplayacak şekilde gerçekleşir; her dönem normalde 90 dakikada bir yinelenir. Bu uyku tipi pek dinlendirici değildir ve genellikle canlı düşlerle ilişkilidir. Her gece uyunan uykunun büyük kısmı, kişinin saatler boyunca uyanık kaldıktan sonra uykusunun ilk saatindeki derin ve dinlendirici tipteki uykuyu da kapsayan yavaş-dalga uykusudur.

REM (Paradoksal, Desenkronize) Uyku

Genç erişkinin normal gece uykusunda 5 ila 30 dakika süreli REM uykusu dilimleri, ortalama 90 dakikada bir ortaya çıkar. Kişi aşırı uykulu ise, REM uyku dilimleri kısa sürer ve hatta ortadan kalkabilir. Kişi gece boyunca dinlendikçe REM döneminin süresi gittikçe uzar.

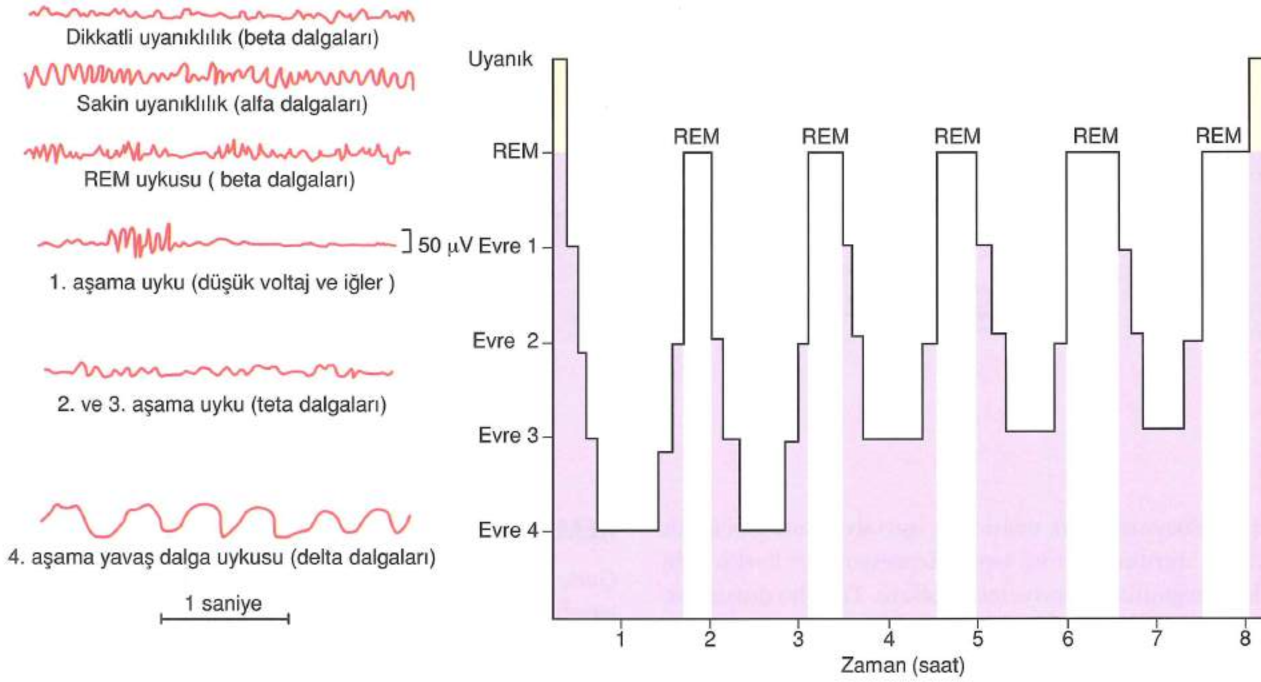
REM uykusunun birkaç önemli niteliği vardır:

1. Genellikle aktif düş görme ve aktif vücut kas hareketleriyle bağlantılı aktif bir uyku şeklidir.
2. Kişi yavaş-dalga uykusuna göre duysal uyaranlarla daha zor uyandırılabilir, ancak sabahları kendiliğinden uyanma genellikle REM uyku sırasında gerçekleşir.
3. Tüm vücutta kas tonusu son derece azalmıştır ki bu, omurilik kas kontrolü alanlarının güçlü biçimde baskılandığını gösterir.
4. Kalp atım hızı ve solunum hızı düş görme durumu için karakteristik şekilde düzensizleşir.
5. Periferik kasların aşırı baskılanmasına karşın gözlerin hızlı hareketlerine ek olarak düzensiz kas hareketleri oluşur.
6. Beyin REM uykusunda oldukça aktiftir ve toplam beyin metabolizması %20 ölçüsünde artabilir. Elektroensefalogram (EEG) uyanıklıktakine benzer bir beyin dalgası örüntüsü gösterir. Bu uyku tipi, beyindeki belirgin etkinliğe rağmen kişinin uyuması bir paradoks olduğu için, *paradoksal uyku* olarak da adlandırılır.

Özetle, REM uykusu beynin oldukça aktif olduğu bir uyku tipidir. Ancak, kişi çevresindekilerin tümüyle farkında değildir ve bu nedenle gerçekten uykudadır.

Yavaş-Dalga Uykusu

Çoğumuz, 24 saatten fazla uyanık kaldığımız bir dönemin ardından uykuya daldıktan sonra, ilk saatteki derin uykuyu anımsadığımızda derin yavaş-dalga uykusunun niteliklerini anlayabiliriz. Bu uyku son derece dinlendiricidir ve hem periferik vasküler tonusta, hem de diğer birçok vejetatif vücut işlevlerinde azalmayla bağlantılıdır.



Şekil 60-1. Dikkatli uyanıklık, hızlı göz hareketi (REM) uykusu ve uykunun bir ile dördüncü evrelerinde beyin dalgalarının karakteristiğindeki progresif değişim.

Örneğin, kan basıncında, solunum hızında ve bazal metabolizmada %10 ila 30 azalma gözlenir.

Yavaş-dalga uykusu "düşsüz uyku" olarak adlandırılsa da, yavaş-dalga uykusu sırasında düşler hatta bazen kabuslar görülmektedir. Yavaş-dalga uykusu ve REM uykusu sırasında görülen düşler arasındaki fark, REM uykusu sırasında görülen düşlerin daha fazla vücut kas aktivitesi ile bağlantılı olmasıdır. Ayrıca, yavaş-dalga uykusu sırasında görülen düşler bellekte pekiştirilmedikleri için genellikle hatırlanmazlar.

TEMEL UYKU KURAMLARI

Uyku Aktif Bir Baskılama (İnhibisyon) Sürecinden Kaynaklanır. Eski bir uyku kuramı, *retiküler aktive edici sistem* adını alan üst beyin sapının uyarıcı (eksitatör) alanlarının, uyanık geçirilen gün boyunca basitçe yoruldukları ve bunun sonucunda inaktif hale geçtiklerini ileri sürer. Beyin sapının orta pons bölgesinde kesilmesinin hiçbir zaman uyuyamayan bir beyin korteksine yol açtığının keşfini sağlayan önemli bir deney, bu düşüncenin *uykunun aktif bir baskılayıcı (inhibitör) sürecin sonucunda ortaya çıktığı* yönündeki güncel görüşe dönüşmesine yol açmıştır. Diğer bir deyişle, beyin sapında orta pons düzeyinin altında, beynin diğer bölgelerini baskılayarak uykuya yol açan bir merkezin olması gerektiği ortaya çıkmıştır.

Uykuya Yol Açabilen Nöronal Merkezler, Nörohümoral Maddeler ve Mekanizmalar —Serotonin İçin Olası Bir Özgül Rol

Beynin birkaç özgül alanının uyarılması doğal uykuya benzer niteliklerde uyku oluşturmaktadır. Bu alanların bazıları şunlardır:

1. Neredeyse doğal uykuya neden olan en belirgin uyarım alanı, *ponsun alt yarısı ve medullada yer alan raphe (rafe) çekirdekleridir.* Bu çekirdekler, orta hatta özel nöronların oluşturduğu ince bir tabaka şeklindedirler. Bu çekirdeklerden çıkan sinir lifleri, yerel olarak beyin sapı retiküler formasyonuna ve aynı zamanda yukarı doğru talamus, hipotalamus, limbik sistemin çoğu alanı ve serebrumun neokorteksine doğru yayılırlar. Ayrıca, lifler aşağı doğru omuriliğe uzanıp arka boynuzda sonlanarak, Bölüm 49'da tartışıldığı gibi ağrı dahil olmak üzere gelen duysal sinyalleri inhibe edebilirler. Bu raphe nöronlarının liflerinin sinir sonlanmalarından çoğunlukla *serotonin* salgılanır. Bir hayvana serotonin yapımını durduran bir ilaç uygulandığında, hayvan genellikle bunu izleyen birkaç gün boyunca uyuyamamaz. Bu nedenle, serotoninin uyku oluşumu ile ilgili bir transmiter madde olduğu varsayılmaktadır.
2. *Tractus solitariusun çekirdeği* içindeki bazı alanların uyarılması da uyku oluşturmaktadır. Bu çekirdek, vagus ve glossofaringeal sinirlerle gelen viseral

duysal sinyallerin omurilik ve ponstaki sonlanma bölgesidir.

3. Uykunun oluşumu, (1) hipotalamusun özellikle suprakiazmal alandaki rostral kısmının ve (2) talamusun diffüz çekirdeklerindeki rastlantısal bir alan dahil olmak üzere diensefalonun çeşitli bölgelerinin uyarılmasıyla desteklenmektedir.

Uyku Kolaylaştırıcı Merkezlerdeki Lezyonlar Yoğun Uyanıklığa Yol Açabilir. *Rafe çekirdeklerindeki* farklı lezyonlar yüksek bir uyanıklık düzeyine yol açarlar. Bu fenomen, *anterior hipotalamusun medyal rostral suprakiazmal alanındaki* iki taraflı lezyonlar için de geçerlidir. Her iki durumda da, mezensefalon ve ponsun üst kısmının uyarıcı retiküler çekirdekler inhibisyondan kurtularak yoğun uyanıklığa yol açar. Gerçekten de, bazen ön hipotalamus lezyonları hayvanda yorgunluktan ölüme neden olacak kadar yoğun uyanıklığa yol açmaktadır.

Uykuyla İlişkili Diğer Olası Transmiter Maddeler. Deneyler, birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin-omurilik sıvılarında, kan veya idrarlarında, diğer bir hayvanın ventriküler sistemine enjekte edildiğinde uykuya yol açan bir madde veya maddeler bulunduğunu göstermiştir. Olası bir madde olarak, birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin-omurilik sıvıları ve idrarlarında biriken düşük molekül ağırlıklı bir madde olan *muramil peptit* saptanmıştır. Bu uyku oluşturucu maddenin sadece mikrogramları üçüncü ventriküle enjekte edildiğinde, birkaç dakika içinde doğal uyku oluşmakta ve hayvan saatlerce uykuda kalabilmektedir.

Benzer etkiye sahip diğer bir madde, uyuyan hayvanların kanından izole edilen bir nonapeptittir. Henüz molekül yapısı belirlenmemiş olan üçüncü bir uyku faktörü de günlerce uyanık tutulan hayvanların beyin sapı nöron dokusundan saflaştırılmıştır. Uzamış uyanıklık süresinin, uyku faktör veya faktörlerinin beyin sapı ve beyin-omurilik sıvısında artan şekilde birikimine yol açarak uykuya neden olması olasıdır.

REM Uykusunun Olası Nedeni. Yavaş-dalga uykusunun neden periyodik olarak REM uykusuyla bölündüğü anlaşılmamıştır. Ancak, asetilkolinin etkisini taklit eden ilaçlar, REM uykusunun ortaya çıkışını artırmaktadır. Bu nedenle, üst beyin sapı retiküler formasyonundaki asetilkolin salgılayan büyük nöronların, yaygın efferent lifleri ile beynin birçok kısmını aktive ettiği kabul edilmiştir. Her ne kadar beyin sinyalleri uyanıklıktaki normal bilinçli farkındalığı oluşturmaya neden olacak şekilde yönlendirilmese de, kuramsal olarak REM uykusu sırasında beynin belirli bölgelerindeki aşırı aktiviteye bu mekanizma yol açıyor olabilir.

Uyku ve Uyanıklık Arasındaki Döngü

Buraya değin yapılan tartışmalar sadece uykuyla ilişkili olan nöronal alanları, transmiterleri ve mekanizmaları ele almıştır; uyku-uyanıklık döngüsünün döngüsel, karşılıklı işleyişini ise açıklamamıştır. Bu konuda bugüne değin kesin bir açıklama bulunmamaktadır. Bu nedenle, uyku-uyanıklık döngüsünü açıklamak üzere aşağıdaki olası mekanizmayı önerebiliriz.

Uyku merkezleri aktive olmadıklarında, mezensefalik ve üst ponsun retiküler çekirdekleri inhibisyondan kurtulur ve böylelikle retiküler aktive edici çekirdeklerin kendiliğinden aktif duruma geçmesine izin verir. Bu spontan aktivite, hem serebral korteksi, hem de periferik sinir sistemini uyarır ve her iki sistem de retiküler çekirdekleri daha da aktifleyecek *pozitif geribildirim* sinyalleri gönderirler. Bu nedenle, uyanıklık bir kez oluştuğunda tüm bu pozitif geribildirim etkinliği nedeniyle kendisini sürdürmek yönünde doğal bir eğilim gösterir.

Bunun ardından, beyin saatler boyunca aktif durumda kaldıktan sonra, muhtemelen aktive edici sistem içindeki nöronlar bile yorulurlar. Bunun sonucunda, mezensefalondaki retiküler çekirdeklerle korteks arasındaki pozitif geribildirim döngüsü zayıflar ve uyku merkezlerinin uykuyu destekleyici etkileri baskın duruma geçerek uyanıklıktan uykuya hızlı bir geçişe yol açar.

Bu genel kuram, uykudan uyanıklığa ve uyanıklıktan uykuya hızlı geçişleri açıklayabilir. Aynı zamanda, uyarılma durumunu, yani kişinin zihni bir düşünceyle meşgul olduğunda ortaya çıkan uykusuzluğu (insominia) ve vücudun fiziksel etkinliği ile ortaya çıkan uyanıklığı da açıklayabilir.

Oreksin Nöronları Uyarılma ve Uyanıklıkta Önemlidir. Oreksin (*hipokretin* olarak da adlandırılır), beynin oreksin reseptörleri bulunan birçok başka alanlarına eksitatör girdiler sağlayan hipotalamik nöronlar tarafından üretilir. Oreksin nöronları uyanıklıkta en aktif durumlarındadırlar ve yavaş-dalga ve REM uykusunda ateşlemeleri neredeyse durur. Bozuk oreksin reseptörleri veya oreksin üreten nöronların hasarı sonucunda oreksin sinyallerinin ortadan kalkması, gün içinde bunaltıcı bir mahmurluk ve kişi konuşurken veya çalışırken dahi ortaya çıkabilen ani uyku ataklarıyla karakterize bir uyku bozukluğu olan *narkolepsiye* yol açar. Narkolepsi hastaları, kısmi veya atak sırasında paraliziye yol açabilecek kadar ağır olabilen ani kas tonusu kayıpları da (*katapleksi*) yaşayabilirler. Bu gözlemler, oreksin nöronlarının uyanıklığın sürdürülmesindeki önemine işaret eder, ancak bunların uyku ve uyanıklık arasındaki normal günlük döngüye katkıları bilinmemektedir.

UYKUNUN ÖNEMLİ FİZYOLOJİK ETKİLERİ VARDIR

Uykunun önemli işlevleri olduğuna pek şüphe yoktur. Tüm memelilerde mevcuttur ve tam yoksunluk sonrasında genellikle bir "arayı kapayan" veya "geri tepen" (rebound) uyku dönemi gelir; seçici olarak REM veya yavaş-dalga uykusundan yoksun bırakılma durumunda,

uykunun bu özgül evrelerinin seçici olarak geri tepmesi de söz konusudur. Birkaç gün boyunca hafif uyku kısıtlaması dahi kişinin kognitif ve fiziksel performansını, genel üretkenliğini ve sağlığını bozabilir. Uykunun homeostazis üzerindeki yaşamsal rolünü, en net şekilde 2 ila 3 hafta uyku yoksunluğu çeken sıçanların ölebilmesi ortaya koymaktadır. Uykunun aşikar önemine karşın, neden yaşamın zorunlu bir parçası olduğuna ilişkin bilgilerimiz ise hala sınırlıdır.

Uyku başlıca iki tipte fizyolojik etkiye sahiptir: Birincisi sinir sisteminin kendisi üzerine olan etkileri ve ikincisi vücudun diğer işlevsel sistemleri üzerine olan etkileri. Sinir sistemi üzerine etkilerinin çok daha önemli olduğu görünmektedir. Çünkü, boyun hizasında omurilik kesisi olan (ve dolayısıyla kesi bölgesinin altında uyku-uyanıklık döngüsü olmayan) bir kişinin vücudunda kesi seviyesi altında uyku ve uyanıklık döngüsüne bağlanabilecek zararlar görülmez.

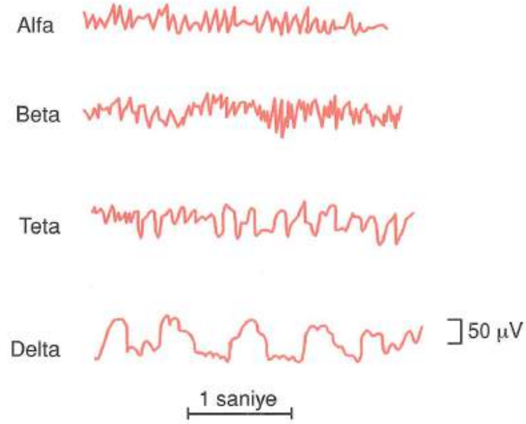
Ancak, uykudan yoksunluk, merkezi sinir sistemi işlevlerini kesinlikle etkiler. Uzun süren uyanıklık, genellikle düşünme süreçlerinde ilerleyici bozukluklara ve hatta bazen anormal davranışsal aktivitelere neden olur. Uzun süren bir uyanıklık döneminin sonunda, düşüncelerimizin bulanıklaştığını biliriz, fakat buna ek olarak, kişi uykusuz kalmaya zorlandığında sinirlilik gösterir ve hatta psikotik hale gelebilir. Bu nedenle, uykunun beyin aktivitesinin normal düzeyini çeşitli yollarla koruduğunu ve merkezi sinir sisteminin farklı işlevleri arasındaki normal "dengeyi" sağladığını varsayabiliriz.

Uykunun (1) nöral olgunlaşma, (2) öğrenme ve belleğin kolaylaştırılması, (3) kognisyon, (4) metabolik artıkların temizlenmesi ve (5) metabolik enerjinin korunmasını içeren birçok işleve sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu işlevlerin her biri için bazı kanıtlar vardır, ancak bu düşüncelerin her birini destekleyen kanıtlara itirazlar da mevcuttur. *Uykunun temel değerinin nöronal merkezler arasındaki doğal dengeleri eski haline getirmek* olduğunu kabul edebiliriz. Ancak, uykunun özgül fizyolojik işlevleri gizemini sürdürmekte ve çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır.

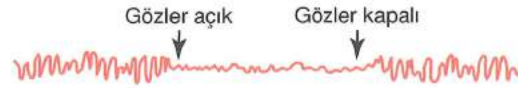
Beyin Dalgaları

Beyin yüzeyinden ve hatta kafanın dış yüzeyinden elde edilen elektriksel kayıtlar, beynin sürekli bir elektriksel etkinliğe sahip olduğunu gösterir. Elektriksel etkinliğin hem şiddeti hem de içerdiği örüntüler, *uyku, uyanıklık* ve *epilepsi* ve hatta *psikozlar* gibi beyin hastalıkları nedeniyle beynin çeşitli bölümlerinin eksitasyon düzeyinde ortaya çıkan değişimler tarafından belirlenmektedir. **Şekil 60-2**'de gösterilen elektriksel potansiyellerdeki dalgalanmalar *beyin dalgaları* ve kaydın tümü de EEG (elektroensefalogram) olarak adlandırılır.

Beyin dalgalarının kafatası yüzeyindeki genlikleri 0 ila 200 mikrovolt arasında, sıklıkları (frekansları) ise birkaç saniyede bir ile saniyede 50 veya üstü arasında değişir. Dalgaların karakteri, serebral korteksin ilgili bölgelerindeki aktivite düzeyine bağlıdır ve uyanıklık, uyku ve koma durumları arasında büyük farklar gösterir.



Şekil 60-2. Normal elektroensefalogramdaki beyin dalgalarının çeşitli tipleri.



Şekil 60-3. Gözler açıldığında alfa ritminin yerini senkron olmayan, düşük voltajlı beta ritmine bırakması.

Çoğu zaman beyin dalgaları düzensizdir ve EEG'de özgül bir örüntünün ayrımsanması olanaksızdır. Diğer zamanlarda ise, daha sonra tartışılacak olan epilepside olduğu gibi spesifik beyin anomalileri için karakteristik farklı örüntüler ortaya çıkar.

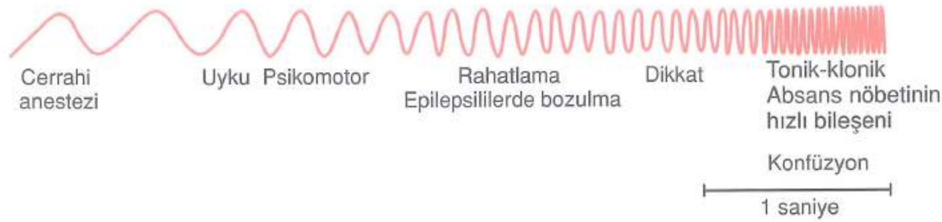
Sağlıklı kişilerde EEG'deki dalgaların çoğu, **Şekil 60-2**'de de görüldüğü gibi *alfa, beta, teta ve delta dalgaları* olarak sınıflandırılabilirler.

Alfa dalgaları 8 ila 13 döngü/saniye arasındaki frekanslarda ritmik dalgalardır ve uyanık erişkinlerin hemen tümünün EEG'sinde uyanık ve sakin dinlenim beyin aktivitesi sırasında ortaya çıkarlar. Bu dalgalar en güçlü olarak oksipital bölgede ölçülmekle birlikte, paryetal ve frontal bölgelerde de gözlenir. Voltajları genellikle 50 mikrovolt civarındadır. Derin uyku sırasında alfa dalgaları ortadan kalkar.

Uyanık durumdaki kişinin dikkati özel tipte bir zihinsel etkinliğe yönlendiğinde, alfa dalgaları yerini senkron olmayan, yüksek frekanslı ve düşük genlikli *beta dalgalarına* bırakır. **Şekil 60-3**, gözlerin yüksek aydınlıktaki ortamda açılması ve daha sonra kapanmasının alfa dalgaları üzerine etkilerini göstermektedir. Görsel duyumsamaların alfa dalgalarını ani olarak durdurduğuna ve bunların yerine düşük genlikli senkron olmayan beta dalgalarının ortaya çıktığına dikkat edin.

Beta dalgaları, 14 döngü/saniyeden yüksek sıklıktadır ve saniyede 80 döngüye kadar çıkabilir. Daha çok beynin paryetal ve frontal alanlarından, bu bölgelerin aktivasyonu sırasında kaydedilir.

Teta dalgaları 4 ila 7 döngü/saniye arasında bir sıklığa sahiptir. Normal olarak çocukların paryetal ve temporal bölgelerinde gözlenmekle birlikte, bazı erişkinlerde düş kırıklığı gibi duygusal stres koşullarında da ortaya çıkabilir.



Şekil 60-4. Değişen düzeylerdeki serebral etkinliğin elektroensefalogramın temel ritmi üzerine etkisi.

Teta dalgaları sıklıkla dejeneratif beyin durumları gibi beyin hastalıklarında da ortaya çıkar.

Delta dalgaları EEG'nin 3,5 döngü/saniyeden az olan tüm dalgalarını içerir ve voltajları genellikle diğer beyin dalgalarının çoğuna göre iki ila dört kat yüksektir. Çok derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hastalığı olan kişilerde ortaya çıkar. Subkortikal kesiyle korteksi talamustan ayrılan deney hayvanlarının kortekslerinde de oluşur. Dolayısıyla, delta dalgaları beynin daha aşağı bölgelerindeki aktivitelerden bağımsız olarak kortekse özgü olarak oluşabilir.

Beyin Dalgalarının Kökeni

Beyindeki tek bir nöron veya tek bir sinir lifinin deşarjı hiçbir zaman kafa yüzeyinden kaydedilemez. Ancak, binlerce hatta milyonlarca nöron veya lif, *senkron (eşzamanlı) olarak ateşlediğinde*, tek tek nöron veya liflerin potansiyelleri kafatası yüzeyinden ölçülmeye yetecek ölçüde toplanmış olur. Dolayısıyla, kafatası üzerinden kaydedilen beyin dalgalarının şiddeti, beyindeki toplam elektriksel etkinlik düzeyi tarafından değil, birbiriyle *senkron* ateşleyen nöronların ve liflerin sayısı tarafından belirlenir. Gerçekten, güçlü *non-senkronize* sinir sinyalleri genellikle zıt polaritede oldukları için birbirlerini sıfırlarlar. Bu fenomen, gözler kapatıldığında serebral korteksteki birçok nöronun saniyede 12 civarında bir frekansla senkron deşarjlarının *alfa dalgalarını* oluşturduğunu gösteren **Şekil 60-3**'te görülmektedir. Daha sonra gözler açıldığında, beynin etkinliği büyük ölçüde artmakta, ancak sinyallerin senkronizasyonu o denli azalmaktadır ki beyin dalgaları birbirini büyük ölçüde sıfırlamaktadır. Bunun sonucu, *beta dalgaları* adını alan, genelde düşük voltajlı ve yüksek fakat düzensiz bir frekansa sahip dalgaların ortaya çıkmasıdır.

Alfa Dalgalarının Kökeni. Talamusla kortikal bağlantıları olmayan kortekste alfa dalgaları *oluşmayacaktır*. Tersine, talamusu çevreleyen özgül olmayan *retiküler çekirdeklerin* ve talamus içinde yer alan "diffüz" çekirdeklerin uyarılması, talamokortikal sistemde alfa dalgalarının doğal sıklığı olan saniyede 8 ila 13 arası bir frekanstaki dalgaların oluşumuna yol açmaktadır. Bu nedenle, alfa dalgalarının, muhtemelen beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi de içine alan bu yaygın talamokortikal sistemde spontan geribildirim salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu salınım, muhtemelen hem alfa dalgalarının periyodikliğine, hem de her dalga sırasında milyonlarca kortikal nöronun senkron aktivasyonuna neden olmaktadır.

Delta Dalgalarının Kökeni. Talamustan kortekse giden lif demetlerinin kesilmesi, korteksin talamik aktivasyonunu durdurmakta ve bu şekilde alfa dalgalarını ortadan kaldırmakta, ancak korteksteki delta dalgalarını engellememektedir. Bu, bazı senkronizasyon mekanizmalarının, beynin daha alt düzeydeki yapılarından bağımsız olarak kortikal nöronal sistemin kendi içinde gerçekleşerek, delta dalgalarını oluşturduğunu göstermektedir.

Delta dalgaları derin yavaş-dalga uykusunda da oluşmaktadır ki, bu durumda, korteksin büyük ölçüde talamus ve diğer alt merkezlerin aktive edici etkilerinden kurtulduğunu düşündürmektedir.

Serebral Aktivitenin Değişen Derecelerinin EEG'nin Frekansı Üzerine Etkisi

Serebral aktivitenin derecesi ile EEG ritminin ortalama frekansı arasında, etkinlik arttıkça frekansta da artma şeklinde genel bir ilişki bulunmaktadır. Bu durum, delta dalgalarının cerrahi anestezi ve uyku sırasında, teta dalgalarının psikomotor durumlarda, alfa dalgalarının gevşeme durumunda ve beta dalgalarının yoğun zihinsel aktivite ve korku durumunda ortaya çıktığını gösteren **Şekil 60-4**'te görülmektedir. *Zihinsel aktivite sırasında, dalgalar genellikle senkronize olmaktan çok asenkronize olmakta* ve **Şekil 60-4**'te gösterildiği gibi *artmış kortikal aktiviteye karşın elektriksel genlik belirgin ölçüde azalmaktadır*.

Uyanıklık ve Uykunun Farklı Aşamalarında EEG Değişimleri

Şekil 60-1, tipik bir kişinin uyanıklık ve uykunun farklı aşamalarındaki EEG örüntülerini göstermektedir. Şeklin ilk iki EEG'sinde görüldüğü gibi, dikkatli uyanıklık yüksek-frekanslı *beta dalgaları* ile ilişkiliyken sakin uyanıklık genellikle *alfa dalgaları* ile bağlantılıdır.

Yavaş dalga uykusu dört aşamaya ayrılmıştır. Hafif bir uyku olan ilk aşamada, EEG dalgalarının voltajı düşer. Bu evre, *"uyku iğcikleri"* (dönemsel olarak oluşan ve kısa, iğ şeklinde alfa dalgası paketleri) ile kesintiye uğrar. Yavaş-dalga uykusunun 2., 3. ve 4. evrelerinde EEG'nin frekansı gittikçe azalarak 4. evrede saniyede sadece bir ila üç dalgaya kadar düşer, bu dalgalar *delta dalgalarıdır*.

Şekil 60-1 REM uykusu sırasındaki EEG'yi de göstermektedir. Genellikle bu beyin dalgası örüntüsüyle uyanık ve aktif bir kişininki arasındaki farkı belirlemek güçtür. Dalgalar, normalde uyanıklıkta gözlendiği gibi desenkronize sinirsel etkinliği düşündürecek şekilde düzensiz ve yüksek-frekanslıdır. Bu nedenle, belirgin beyin etkinliğine karşın nöronların ateşlemesinde senkroni eksik olduğu için, REM uykusu sıklıkla desenkronize uyku olarak adlandırılır.

Nöbetler ve Epilepsi

Nöbet, beyin işlevinin kontrolsüz aşırı nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici kesintiye uğramasıdır. Nöronal deşarjların dağılımına bağlı olarak nöbet belirtileri, zorlukla fark edilebilen deneyimsel fenomenlerden, dramatik konvülsiyonlara kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bu geçici *semptomatik* nöbetler, genellikle altta yatan bozukluk düzeltildiğinde ortadan kalkar. Bunlara, akut elektrolit bozuklukları, hipoglisemi, droglar (örn. kokain), eklampsi, böbrek yetmezliği, hipertansif ensefalopati, menenjit gibi çeşitli nörolojik ve tıbbi koşullar neden olabilir. Yaklaşık olarak popülasyonun %5 ile 10'u yaşamları boyunca en az bir nöbet geçirir.

Semptomatik nöbetlerden farklı olarak *epilepsi*, yineleyici nöbetlerden oluşan kronik bir durumdur. Bu nöbetler de kısa ve neredeyse fark edilemeyen semptomlardan, güçlü sarsılma ve konvülziyon dönemlerine kadar uzanabilir. Epilepsi tek bir hastalık değildir. Klinik semptomları heterojendir ve travma, tümörler, enfeksiyon veya dejeneratif değişimler gibi serebral disfonksiyon ve hasara neden olan altta yatan çeşitli nedenleri ve fizyopatolojik mekanizmaları yansıtırlar. Kalıtımsal faktörler önemli gözükmektedir. Ancak çoğu hastada spesifik bir neden belirlenememekte, birçok faktörün birlikte etkili olması ise edinilmiş bir beyin patolojisi ile birlikte genetik yatkınlığı yansıtmaktadır. Epilepsinin yaklaşık olarak popülasyonun %1'ini veya dünya ölçeğinde 65 milyon insanı etkilediği kestirilmektedir.

Temel düzeyde, epileptik nöbet beynin bir veya daha fazla bölgesinde inhibitör ve eksitatör akımlar veya ileti arasındaki normal dengenin kesintiye uğramasından kaynaklanır. Nöronal eksitasyonu arttıran veya inhibisyonu azaltan droglar veya patolojik faktörler epileptojenik etki gösterirken, etkili antiepileptik droglar eksitasyonu zayıflatır ve inhibisyonu kolaylaştırır. Kişinin travma, inme veya enfeksiyona bağlı olarak beyin hasarına uğradığı olgularda, hasardan sonra nöbetler oluşana kadar aylar veya yıllar süren bir gecikme olabilir.

Epileptik nöbetler iki majör tipe sınıflandırılabilir: (1) bir hemisferin fokal bir alanına sınırlı *fokal nöbetler (parsiyel nöbetler* olarak da adlandırılırlar) ve (2) her iki hemisferin serebral korteksini yaygın olarak içine alan *jeneralize nöbetler*. Ancak, parsiyel nöbetler bazen jeneralize nöbetlere evrilebilir.

Fokal (Parsiyel) Epileptik Nöbetler

Fokal epileptik nöbetler, serebral korteksin veya serebrumun derin yapıları ve beyin sapının küçük, lokalize bir bölgesinde başlar ve etkilenen beyin alanının işlevlerini yansıtan klinik belirtiler gösterir. Fokal epilepsi hemen her zaman, (1) komşu nöron dokusunu çeken bir nedbe, (2) beynin bir bölgesini sıkıştıran bir tümör, (3) beyin dokusunun haraplanmış bir bölgesi, veya (4) doğumsal olarak dengesi bozuk yerel bir nöral devre gibi yerel bir organik lezyon veya yerel bir işlevsel anomaliden kaynaklanır.

Bu lezyonlar, yerel nöronlarda aşırı hızlı deşarjlara yol açabilirler; deşarjların frekansı saniyede birkaç yüzün üzerine çıktığında komşu korteks alanlarına senkronize dalgalar yayılmaya başlar. Bu dalgalar, büyük olasılıkla giderek korteksin komşu alanlarını da epileptik deşarj bölgesi içine katan *yerel yansıyan devrelerden* kaynaklanır. Süreç komşu alanlara dakikada birkaç milimetreden saniyede birkaç santimetreye kadar değişebilen hızlarla yayılır.

Fokal nöbetler bir odaktan yerel olarak yayılabildiği gibi, her iki hemisfere yaygın bağlantıları olan talamusa projeksiyonlar üzerinden kontralateral korteks ve subkortikal alanlar gibi daha uzak mesafelere de yayılabilir (**Şekil 60-5**). Böyle bir uyarılma dalgası motor kortekse yayılırsa, vücudun karşı tarafında en karakteristik şekliyle ağız bölgesinde başlayan ve çoğu kez bacaklara doğru, nadiren ise diğer yöne doğru ilerleyen bir kas kasılmaları "yürüyüşü" gözlenir. Bu fenomene *jacksonyan yürüme* adı verilir.

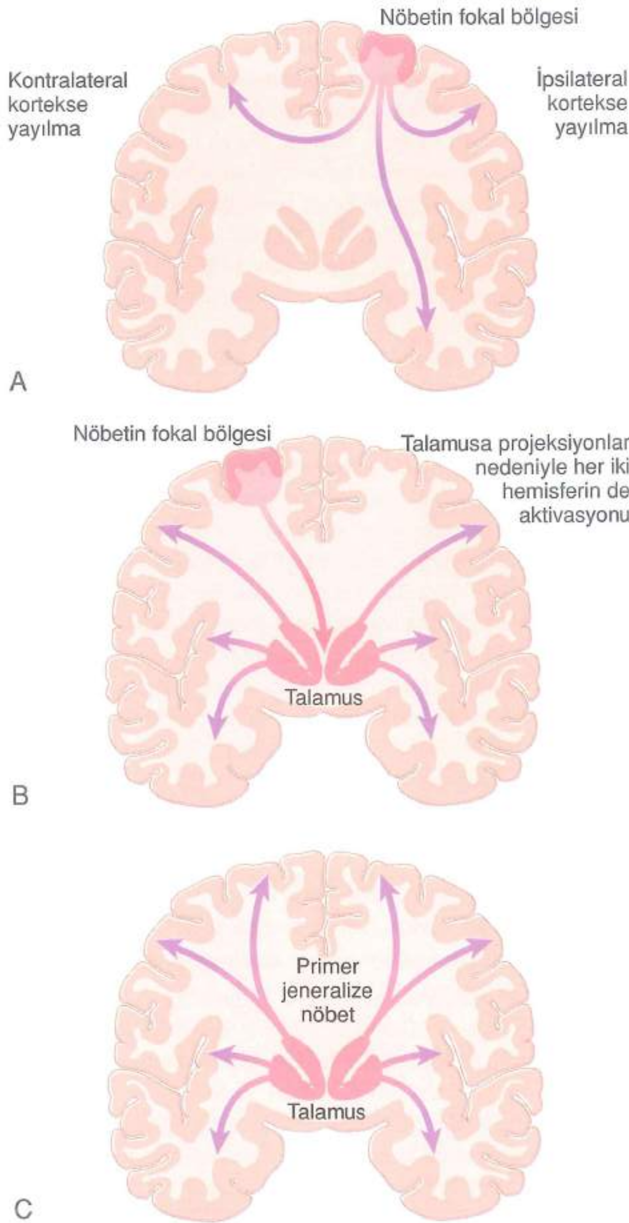
Fokal nöbetler sıklıkla bilinçte majör bir değişim oluşmadığı taktirde *basit parsiyel* veya bilinç etkileniyorsa *kompleks parsiyel* nöbetler olarak sınıflandırılır. Basit parsiyel nöbetlerin öncesinde, korku ve bunu takiben bir vücut kısmının ritmik sarsılması veya tonik sertleşmesi şeklinde bir *aura* dönemi yer alabilir. Fokal epileptik bir atak, çoğunlukla temporal lob olmak üzere beynin tek bir alanına sınırlı kalabilir, fakat bazen güçlü sinyaller fokal bölgeden yayılır ve kişi bilincini kaybeder. Kompleks parsiyel nöbetler de bir aura ile başlayabilir ve bunu bilinç kaybı ve çiğneme veya dudak şapırdatma tarzında garip yineleyici hareketler (*otomatizmler*) takip eder. Nöbet sonlandıktan sonra kişi aura dönemi dışında atağı hatırlamayabilir. Nöbetten sonra normal nörolojik işlevler geri dönene kadar geçen süreye *postiktal dönem* adı verilir.

Geçmişte, şimdi kompleks parsiyel nöbet olarak sınıflandırılan davranışların çoğunu ifade etmek için *psikomotor, temporal lob* ve *limbik* nöbet terimleri kullanılmıştır. Ancak bu terimler eşanlamlı değildir. Kompleks parsiyel nöbetler temporal lob dışındaki alanlardan başlayabilir ve her zaman limbik sistemi içine almaz. Otomatizmler de ("psikomotor" element) kompleks parsiyel nöbetlerde her zaman yer almaz. Bu tür ataklar sıklıkla, beynin hipokampus, amigdala, septum ve/veya temproal korteksin bazı bölümleri gibi limbik bölümlerini içine alır.

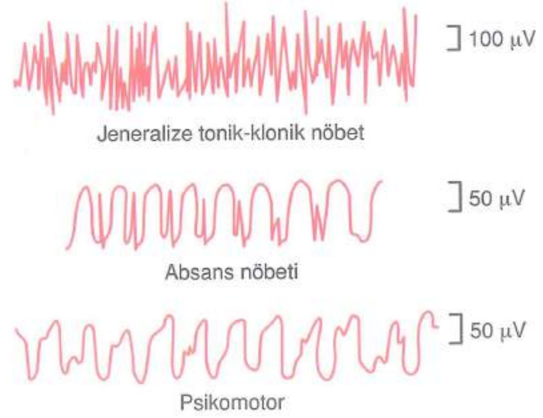
Şekil 60-6'nın en altındaki eğri, psikomotor nöbet sırasında kaydedilen, saniyede 2 ila 4 sıklıkta düşük frekanslı kare dalgalar ve bunların üzerine binmiş saniyede 14 kez yinelenen dalgalar şeklindeki tipik bir EEG'yi göstermektedir.

Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler talamus ve korteks arasındaki karşılıklı bağlantılarla başlangıçtan itibaren hızlı ve eşzamanlı olarak her iki hemisfere yayılan yaygın, aşırı ve kontrolsüz nöronal deşarjlarla karakterizedir (**Şekil 60-5**). Ancak, bazen klinik olarak primer jeneralize ve hızla yaygınlaşan bir fokal nöbetin ayrıştırılması güçtür. Jeneralize nöbetler öncelikle subkortikal ve beyin sapı bölgelerinin nöbete ne kadar katıldığına bağlı olarak şekillenen iktal motor belirtiler temelinde gruplandırılır.



Şekil 60-5. A, Nöbetlerin fokal bölgelerden yayılımı aynı serebral hemisferdeki lifler veya kontralateral kortekse bağlayan lifler üzerinden gerçekleşebilir. **B,** Fokal bir nöbetin sekonder jeneralizasyonu bazen talamusa projeksiyonlar üzerinden subkortikal alanlara yayılım ve bunun sonucunda her iki hemisferin aktivasyonu ile oluşabilir. **C,** Primer jeneralize nöbet talamus ile korteks arasındaki karşılıklı bağlantılar aracılığıyla her iki serebral hemisfere hızlı ve eşzamanlı olarak yayılır.



Şekil 60-6. Epilepsinin çeşitli tiplerinde elektroensefalogram.

Jeneralize Tonik-Klonik (Grand Mal) Nöbetler

Daha önceleri *grand mal nöbetler* olarak adlandırılan jeneralize *tonik-klonik nöbetler*, bilincin ani olarak ortadan kalkması ve serebral korteks, serebrumun derin bölümleri, ve hatta beyin sapını da içine alan tüm beyin bölgelerinde aşırı nöronal deşarjlarla tanımlanır. Tüm yolları geçerek omuriliğe iletilen deşarjlar da bazen tüm vücutta, atağın sonuna doğru tonik-klonik nöbetler olarak adlandırılan alterne tonik ve spazmodik kas kasılmalarının takip ettiği jeneralize tonik nöbetlere neden olur. Kişi sıklıkla dilini ısırır veya "yutar" ve bazen siyanoz oluşturabilecek kadar şiddetli solunum güçlüğü çekebilir. Beyinden iç organlara ulaşan sinyaller de sıklıkla idrar ve dışkı kaçırmaya neden olur.

Jeneralize tonik-klonik nöbetler genellikle birkaç saniyeden 3 ila 4 dakikaya kadar sürebilir. Tüm sinir sistemi *nöbet sonrasında* baskılanır; kişi nöbet atağı geçtikten sonra 1 ila birkaç dakika stuporda kalabilir ve daha sonra genellikle ağır bir yorgunluk hissederek saatlerce uyur.

Şekil 60-6'da en üstteki kayıt jeneralize tonik-klonik nöbetin tonik fazında korteksin hemen hemen tüm bölümlerinde kaydedilen tipik bir EEG eğrisini göstermektedir. Bu, tüm kortekste yüksek voltajlı, yüksek frekanslı deşarjların oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, aynı tip deşarjlar, nöbetten sorumlu anormal nöronal devrenin serebrumun iki yarısını eşzamanlı kontrol eden bazal beyin bölgelerini içerdiğini gösterecek şekilde beynin her iki yarısında eş zamanlı oluşmaktadır.

Jeneralize tonik-klonik nöbet sırasında talamus ve beyin sapı retiküler formasyonundan yapılan elektriksel kayıtlar, bu alanların her ikisinde de serebral korteksten kaydedilene benzer tipik yüksek voltajlı aktivitelerin varlığını gösterir. Bu nedenle, bir jeneralize tonik-klonik nöbet muhtemelen sadece talamus ve serebral korteksin anormal aktivasyonuna değil, aynı zamanda beynin aktive edici sisteminin subtalamik beyin sapı bölümlerinin de anormal aktivasyonuna bağlı olarak oluşmaktadır.

Bir Jeneralize Tonik-Klonik Nöbeti Başlatan Nedir? Jeneralize nöbetlerin büyük kısmı idyopatiktir, yani nedeni bilinmez. Jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren insanların çoğu epilepsiye kalıtsal yatkınlığa sahiptir. Bu yatkınlık her 50 ile 100 kişiden birinde bulunmaktadır. Bu kişilerde anormal "epileptojenik" devrenin uyarılabilirliğini nöbete yol açacak ölçüde arttıran nedenlerden bazıları (1) güçlü duygusal uyaranlar, (2) hiperventilasyonla ortaya çıkan alkaloz, (3) droglar, (4) ateş ve (5) şiddetli gürültüler ve parlayan ışıklardır.

Genetik yatkınlığı olmayan insanlarda da beynin herhangi bir kısmındaki travmatik lezyonların belirli tipleri, kısaca ele aldığımız gibi, yerel beyin alanlarının aşırı uyarılmasına yol açabilirler. Bu yerel alanlar da bazen beynin

aktive edici sistemine tonik-klonik nöbetler oluşturabilecek sinyaller iletir.

Jeneralize Tonik-Klonik Nöbeti Durduran Nedir? Jeneralize tonik-klonik nöbet sırasındaki aşırı nöronal etkinliğin nedeninin, tüm beyindeki birçok yansıyan devre yolağının masif eşzamanlı aktivasyonu olduğu varsayılmaktadır. Atağı sonlandıran faktörler iyi anlaşılmamış olmakla birlikte, atak sırasında aktive olan inhibitör nöronların *aktif inhibisyon* gerçekleştirmeleri olasıdır

Absans Nöbetleri (Petit Mal Nöbetler)

Daha önceleri *petit mal nöbetler* olarak adlandırılan *absans nöbetleri* genellikle çocuklukta veya erken ergenlikte ortaya çıkar ve çocuklardaki epilepsi olgularının %15 ila 20'sini oluşturur. Genellikle 3 ila 30 saniye süren bilinçsizlik (veya bilinç azalması) dönemleriyle tanımlanır; bu dönemde kişinin gözleri dalar ve genellikle kafa bölgesinde göz kırpma gibi seğirme tarzında kas kasılmaları gözlenir; bu süreç, bilincin geri dönmesi ve önceki aktivitelerin yeniden başlamasıyla sonlanır. Bu sürecin tamamına *absans sendromu* veya *absans epilepsi* adı verilir.

Hasta, aylarca aralarla böyle bir nöbet geçirebilir veya nadir durumlarda birbirini izleyen sık nöbetler görülebilir. Absans nöbetlerinin normal seyri, çocuklukta veya ergenlikte başlaması ve 30 yaş civarında kaybolması tarzındadır. Bazen bir absans epilepsi nöbeti tonik-klonik (grand mal) nöbet başlatabilir.

Absans nöbet epilepsisinde *diken-dalga örüntüsüyle* tanımlanan beyin dalgası örüntüsü **Şekil 60-6**'nın orta kaydında görülmektedir. Diken ve dalganın serebral korteksin büyük kısmı veya tümünde kaydedilmesi, nöbetin, beynin talamokortikal aktive edici sisteminin büyük kısmını veya çoğunu ilgilendirdiğini göstermektedir. Gerçekten de, hayvan çalışmaları bunun, (1) inhibitör talamik retiküler nöronların (bunlar gama-aminobütirik asit [GABA] üreten *inhibitör* nöronlardır) ve (2) *eksitatör* talamokortikal ve kortikotalamik nöronların salınımlarından kaynaklandığını göstermektedir.

Epilepsinin Tedavisi

Epilepsiyi tedavi etmek için kullanılan mevcut drogların çoğunun nöbetlerin başlamasını veya yayılımını bloke ettiği görülse de bazı drogların kesin etki mekanizmaları bilinmemektedir veya çoklu etkiler içeriyor olabilir. Çeşitli antiepileptik drogların bazı temel etkileri (1) voltaja bağımlı sodyum kanallarının blokajı (örn., karbamazepin ve fenitoin); (2) kalsiyum akımlarının değişmesi (örn., etosuksimid); (3) GABA aktivitesinde artış (örn., fenobarbital ve benzodiazepinler); (4) en önemli eksitatör nörotransmiter olan glutamatın reseptörlerinin inhibisyonu ve (5) çoklu etki mekanizmalarını (örn., voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eden ve beyinde GABA seviyelerini yükselten valproat ve topiramat) içerir. Mevcut kılavuzlarda önerilen antiepileptik dorgların seçimi nöbetin tipine, hastanın yaşına ve diğer faktörlere dayalıdır, fakat altta yatan nöbet nedeninin düzeltilmesi, böyle bir düzeltme yapmak mümkünse en iyi seçenektir.

Epilepsi genellikle uygun bir ilaç tedavisiyle kontrol edilebilir. Ancak, epilepsi medikal olarak inatçıysa ve tedavilere yanıt vermiyorsa, bazen, fokal epileptik ataklara zemin hazırlayan organik beyin hastalığı alanlarından kaynaklanan anormal dikenlerin lokalize edilmesinde, EEG kullanılabilir. Böyle bir fokal nokta bulunursa, odağın cerrahi olarak çıkarılması sıklıkla gelecekteki atakları engeller.

Psikotik Davranış—Spesifik Nörotransmiter Sistemlerinin Rolleri

Farklı psikozları olan hastalar ve bazı demans tipleri üzerinde yapılan klinik çalışmalar, bu koşulların çoğunun özgül bir nörotransmiter salgılayan nöronların işlevinin azalmasından kaynaklandığını göstermiştir. Söz konusu transmiterin eksikliğini dengeleyecek ilaçların kullanımı bazı hastaların tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.

Bölüm 57'de Parkinson hastalığının nedeni olan, substansiya nigrada yer alan ve aksonları kaudat çekirdek ve putamende *dopamin* salgılayan nöronların kaybını tartışmıştık. Yine Bölüm 57'de Huntington hastalığında da, GABA salgılayan ve asetilkolin salgılayan nöronların kaybının, gözlenen *özgül anormal motor örüntülerle* ve hastalarda gelişen *demansla* ilişkili olduğunu vurgulamıştık.

Depresyon ve Manik-Depresif Psikozlar—Noradrenalin ve Serotonin Nörotransmiter Sistemlerinin Azalmış Aktivitesi

Amerika Birleşik Devletlerinde 8 milyon kişide bulunan *mental depresyon psikozunun beyinde noradrenalinin veya serotoninin ya da her ikisinin de eksik yapılmasına* bağlı oluştuğunu düşündüren birçok kanıt bulunmaktadır (Yeni kanıtlar bazı başka nörotransmiterleri de sorumlu tutmaktadır). Depresyonlu hastalar, keder, mutsuzluk, ümitsizlik ve ıstırap duyguları hissederler. Ayrıca, iştah ve cinsel isteklerini yitirirler ve ağır uykusuzluk çekerler. Depresyona karşın bunlarla birlikte sıklıkla psikomotor bir ajitasyon da mevcuttur.

Noradrenalin salgılayan nöronların bir kısmı beyin sapında, özellikle *locus ceruleus* bölgesinde yer alır. Bu nöronlar yukarıya doğru limbik sistemin, talamusun ve serebral korteksin çoğu bölümüne lifler gönderir. Ponsun alt yarısının ve medullanın *orta hat rafe çekirdeklerindeki* çok sayıda *serotonin üreten nöron* da limbik sistemin birçok kısmına ve bazı diğer beyin bölgelerine lifler gönderir.

Depresyonun noradrenalin ve serotonin salgılayan nöronların aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu doğrultusundaki düşüncenin temel bir nedeni, rezerpin gibi noradrenalin ve serotonin salgısını engelleyen ilaçların sıklıkla depresyona yol açmalarıdır. Tersine, depresif hastaların yaklaşık yüzde 70'i noradrenalinin ve serotoninin sinir sonlanmalarındaki uyarıcı etkilerini arttıran droglarla, örneğin, (1) noradrenalinin ve serotoninin bir kez üretildikten sonra yıkımını durduran *monoaminoksidaz inhibitörleri* ve

(2) noradrenalin ve serotoninin sinir sonlanmalarından salınmalarının ardından geri alınmalarını engelleyerek uzun süre etkinliklerini sürdürmelerini sağlayan *imipramin* ve *amitriptilin* gibi *trisiklik antidepresanlarla* etkin şekilde tedavi edilebilmektedir.

Bazı mental depresyonlu hastalarda depresyonla mani birbirini izler. Bu tabloya *bipolar hastalık* veya *manik-depresif psikoz* adı verilir ve sadece az sayıda hasta depresif dönemler içermeyen mani gösterir. Noradrenalin ve serotonin yapımını veya etkinliğini azaltan lityum bileşikleri gibi droglar, hastalığın manik döneminin tedavisinde etkili olabilirler.

Noradrenalin ve serotonin sistemlerinin, normalde limbik sistemi, kişinin kendini iyi hissedeceği, mutluluk yaratacak, iştahının ve seks dürtülerinin normal düzeyde olacağı ve psikomotor dengenin sağlanacağı doğrultuda etkiledikleri varsayılmaktadır. Ancak iyi şeylerin fazlası da maniye yol açabilmektedir. Bu kavramı destekleyen gerçeklerden biri, hipotalamus ve çevresindeki yapılarda yer alan zevk ve ödül merkezlerinin noradrenalin ve serotonin sistemlerinden çok sayıda sinir sonlanması almalarıdır.

Şizofreni—Olasılıkla Dopamin Sisteminin Bir Kısmının Abartılı İşlevi

Şizofreni çok çeşitli biçimler göstermektedir. En sık görülen tipi, sesler duyan veya saplantıları olan, gerçek nedeni olmayan aşırı korku veya diğer tipte duygu yanılsamaları hisseden kişide görülendir. Şizofreniklerin çoğu, dıştan kaynaklanan bir persekúsyon duygusuyla birlikte ileri derecede paranoiddirler. Bütünlüğü olmayan biçimde konuşurlar, fikir dağınıklığı gösterir ve anormal düşünce dizileri oluştururlar ve çoğunlukla içe kapanıktırlar, anormal bir beden duruşuna, hatta katılığa sahiptirler.

Şizofreninin şu üç olasılıktan birinin veya birden fazlasının gerçekleşmesiyle oluştuğunu düşünmek için geçerli nedenler vardır: (1) serebral korteksin *prefrontal loblarında* normalde *glutamat* nörotransmiteriyle uyarılan birçok sinapsın işlevinin bozulmasına bağlı olarak, nöral sinyallerin bloke olduğu veya işlevselliğini yitirdiği çok sayıda alanın varlığı; (2) beynin frontal loblarını da içeren davranışla ilgili merkezlerinde *dopamin* salgılayan bir nöron grubunun aşırı uyarılması; ve/veya (3) beynin *hipokampus çevresinde yer alan limbik davranışsal denetleme sisteminin* önemli bir kısmının anormal işlemesi.

Şizofrenide frontal lobların rol oynadığının düşünülmesinde ana neden, maymunlarda prefrontal lobların geniş alanlarında yaygın küçük lezyonlar oluşturarak şizofreni benzeri bir zihinsel aktivite örüntüsünün ortaya çıkarılabilmesidir.

Dopaminin şizofreninin nedenlerinden biri olabileceği görüşü, Parkinson hastaları L-dopa adlı ilaçla tedavi edildiklerinde şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıktığı için önem kazanmıştır. Bu drog beyinde Parkinson hastalığı tedavisinde faydalı olan, ancak aynı zamanda prefrontal lobların çeşitli kısımlarını ve diğer ilgili alanları deprese eden dopamini salgılatmaktadır.

Şizofrenide, hücre gövdeleri mezensefalonun ventral tegmentumunda substansiya nigranın medyal ve üst kısmında yer alan bir grup dopamin salgılayan nöronun, aşırı dopamin salgıladığı ileri sürülmüştür. Bu nöronlar, lifleri limbik sistemin medyal ve anteriyor kısımlarına, özellikle hipokampus, amigdala, anteriyor kaudat çekirdek ve prefrontal lobların bazı bölümlerine ulaşan *mezolimbik dopaminerjik sistemi* oluştururlar. Bunların tümü güçlü davranış denetimi merkezleridir.

Şizofreninin dopaminin aşırı yapımına bağlı olduğunu düşünmenin daha önemli bir nedeni, şizofreniyi tedavi etmede etkili olan klorpromazin, haloperidol ve tiyotiksen gibi birçok droğun dopaminerjik sinir sonlanmalarında dopamin salgılanmasını azaltması veya dopaminin postsinaptik nörondaki etkisini azaltmasıdır.

Son olarak, hipokampusun şizofrenideki olası rolü, yakın zamanda *şizofrenide hipokampusun büyüklüğünün*, özellikle de *baskın hemisferde azaldığının* öğrenilmesi ile keşfedilmiştir.

Alzheimer Hastalığı—Amiloid Plaklar ve Baskılanan Bellek

Alzheimer hastalığı beynin erken yaşlanması olarak tanımlanır ve genellikle orta yaşta başlayıp, hızla ilerleyerek mental gücün çok çok ileri yaşlardakine benzer şekilde aşırı kaybına yol açar. Alzheimer hastalığının klinik özellikleri, (1) unutkanlık (amnezik) tipinde bir bellek bozukluğu, (2) dil işlevinde bozulma ve (3) görsel-mekansal algıda bozukluklardır. Motor ve duysal anomaliler, yürüme bozuklukları ve nöbetler hastalığın geç evrelerine değin pek görülmezler. Alzheimer hastalığındaki tutarlı bir bulgu, limbik yolağın bellek süreçlerini yöneten bölümünde nöron kaybıdır. Bu bellek işlev kaybı sarsıcıdır.

Alzheimer hastalığı kişinin günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinin bozulmasına ve hastalığın geç evrelerinde çeşitli nöropsikiyatrik semptomlara ve davranışsal bozukluklara yol açan, ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastaları genellikle hastalık başladıktan sonra birkaç yıl içinde sürekli bakım gerektirecek hale gelmektedirler.

Alzheimer hastalığı yaşlılarda görülen demansın yaygın bir şeklidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 5 milyon kişinin bu hastalıktan mağdur olduğu tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığı olan kişilerin yüzdesi her beş yaşta iki katına çıkarak, 60 yaşta yüzde 1 iken, 85 yaşta yüzde 30'a çıkmaktadır.

Alzheimer Hastalığı Beyin Beta-Amiloid Peptidinin Birikimiyle Bağlantılıdır. Patolojik olarak, Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyninde beta-amiloid peptit yüksek bulunmaktadır. Peptit, beynin korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus ve hatta serebellum gibi yaygın alanlarında, büyüklüğü 10 ile birkaç yüz mikrometre arasında değişen amiloid plaklarda birikmektedir. Yani, Alzheimer hastalığı bir metabolik dejeneratif hastalık görünümündedir.

Alzheimer hastalığının patogenezinde beta-amiloid peptidin aşırı birikiminin kilit rolü şu gözlemlere dayanmaktadır: (1) Alzheimer hastalığıyla bağlantılı olduğu halen bilinen tüm mutasyonlar beta-amiloid peptit

yapımını arttırmaktadır; (2) Trisomi 21'i olan hastalarda (Down sendromu) amiloid prekürsör protein geninden üç kopya mevcuttur ve Alzheimer hastalığının nörolojik özelliklerini orta yaşlarda göstermektedirler; (3) kolesterolü dokulara taşıyan bir kan proteini olan apolipoprotein E'nin üretimini denetleyen genleri anormal olan hastalarda amiloid depolanması hızlı olmakta ve bu Alzheimer hastalığı riskini büyük ölçüde arttırmaktadır; (4) insan amiloid prekürsör proteinini aşırı üreten transgenik farelerde amiloid plakların birikimine bağlı olarak öğrenme ve bellek bozuklukları görülmektedir; ve (5) Alzheimer hastalığı olan insanlarda anti-amiloid antikorların oluşumu hastalık sürecini hafifletiyor gibi görünmektedir.

Vasküler Bozukluklar Alzheimer Hastalığının Gelişimine Katkıda Bulunabilirler. Hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı serebrovasküler hastalığın Alzheimer hastalığında kilit bir rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar da birikmektedir. Serebrovasküler hastalık edinsel kognitif bozukluğun ve demansın ikinci en yaygın nedenidir ve tahminen Alzheimer hastalığında kognitif bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Gerçekten de, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi yaygın serebrovasküler hastalık risk faktörlerinden çoğunun Alzheimer hastalığı riskini de büyük ölçüde arttırdığı bilinmektedir.

Kaynaklar

Bloom GS: Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol 71:505, 2014.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al: Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev 92:1087, 2012.

Buysse DJ: Insomnia. JAMA 309:706, 2013.

Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci 10:549, 2009.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

Craddock N, Sklar P: Genetics of bipolar disorder. Lancet 381:1654, 2013.

Faraco G, Iadecola C: Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. Hypertension 62:810, 2013.

Goldberg EM, Coulter DA: Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci 14:337, 2013.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 5:347, 2004.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB: Genetics of dementia. Lancet 383:828, 2014.

Luppi PH, Clément O, Fort P: Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. Curr Opin Neurobiol 23:786, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Peever J, Luppi PH, Montplaisir J: Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. Trends Neurosci 37:279, 2014.

Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. N Engl J Med 362:329, 2010.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Sakurai T: Orexin deficiency and narcolepsy. Curr Opin Neurobiol 23:760, 2013.

Saper CB: The central circadian timing system. Curr Opin Neurobiol 23:747, 2013.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems. J Clin Invest 117:3648, 2007.

Xanthos DN, Sandkühler J: Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 15:43, 2014.



Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla

Otonom sinir sistemi vücudun viseral işlevlerinin çoğunu denetleyen sinir sistemi bölümüdür. Bu sistem arteryel basınç, sindirim sisteminin hareketliliği ve salgılaması, mesane boşalması, terleme, vücut sıcaklığı ve diğer birçok etkinliğin denetimine yardım eder. Bu aktivitelerin bazıları hemen hemen tamamen, bazıları ise kısmen otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir.

Otonom sinir sisteminin en çok dikkat çeken özelliklerinden biri, iç organlarla ilgili işlevleri hızlı ve güçlü bir şekilde değiştirebilmesidir. Örneğin, 3 ile 5 saniye içinde kalp atım hızını normalin iki katına çıkarabilir ve 10 ile 15 saniye içinde arteryel basıncı ikiye katlayabilir veya tersine arteryel basıncı 4 ile 5 saniye içinde bayılmaya neden olacak kadar düşürebilir. Terleme birkaç saniye içinde başlayabilir ve mesane yine birkaç saniye içinde istemsiz olarak boşalabilir.

OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN GENEL ORGANİZASYONU

Otonom sinir sistemi başlıca *omurilik, beyin sapı* ve *hipotalamusta* yer alan merkezler tarafından etkinleştirilir. Ayrıca serebral korteks bölümleri, özellikle limbik korteks, sinyalleri daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom denetimi etkiler.

Otonom sinir sistemi sıklıkla *viseral refleksler* yolu ile de etki gösterir. Bir başka deyişle, *bilinçdışı duyu sinyalleri* iç organlardan otonom gangliyona, beyin sapına veya hipotalamusa ulaşır ve sonra etkinliklerini denetlemek için *bilinçdışı refleks yanıtları* olarak viseral organlara doğrudan geri döner.

Eferent otonom sinyaller vücudun çeşitli organlarına *sempatik sinir sistemi* ve *parasempatik sinir sistemi* olarak adlandırılan iki temel alt bölümle aktarılır. Bu sistemlerin özellikleri ve işlevleri aşağıdaki bölümlerde açıklanacaktır.

Sempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Sempatik sinir sisteminin perifer kısmının genel organizasyonunu **Şekil 61-1** de gösterilmektedir. Şekilde özellikle (1) omurga kolonunun her iki tarafında uzanan spinal sinirlerle bağlantılı *iki paravertebral sempatik gangliyon zincirinden* biri, (2) *prevertebral gangliyonlar (çölyak, süperior mezenterik, aortikorenal, inferior mezenterik* ve *hipogastrik)*, ve (3) gangliyonlardan çıkarak farklı iç organlara giden sinirler görülmektedir.

Sempatik sinir lifleri, omuriliğin T-l ve L-2 segmentleri arasından spinal sinirlerle beraber çıkarlar ve buradan ilk önce *sempatik zincire* ve daha sonra sempatik sinirler tarafından uyarılan doku ve organlara geçerler.

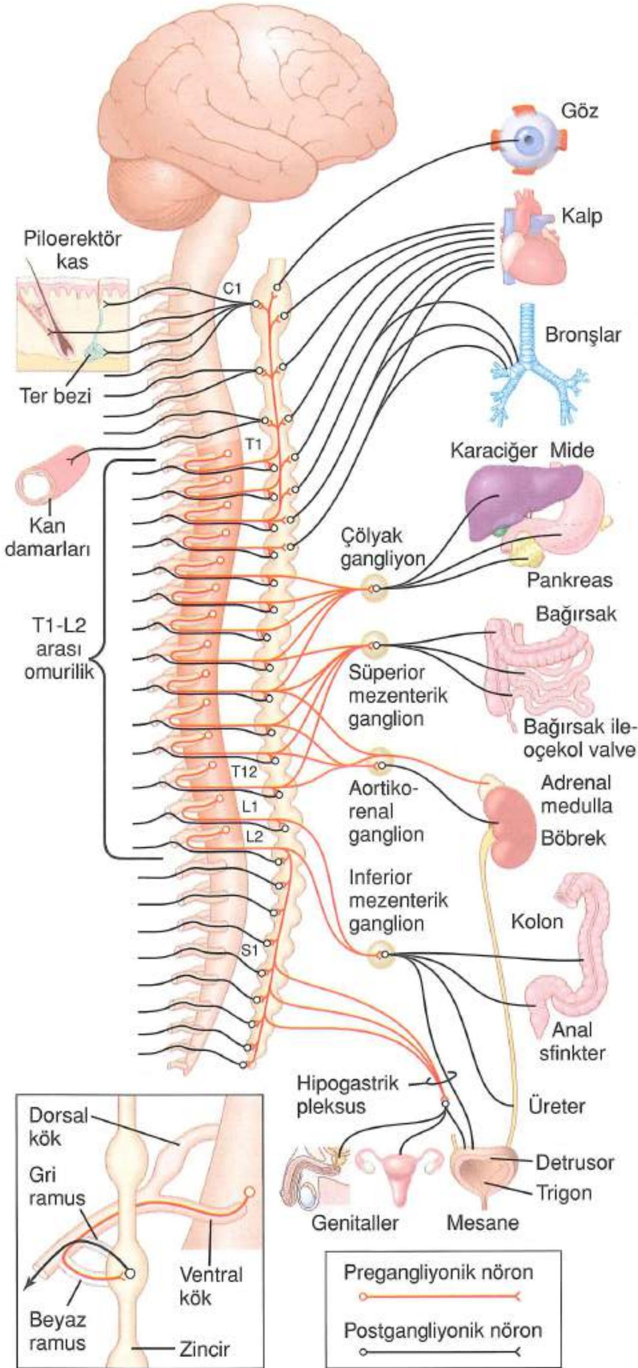
Pregangliyonik ve Postgangliyonik Sempatik Nöronlar

Sempatik sinirler iskelet kası motor sinirlerden şu özellikleriyle ayrılırlar: Omurilikten uyarılan dokuya kadar her sempatik yol, biri *pregangliyonik nöron*, diğeri de *postgangliyonik nöron* olmak üzere iki nörondan oluşur. Buna karşın, iskelet kasına ait motor yolda sadece bir adet nöron bulunur. Her pregangliyonik nöronun hücre gövdesi, omuriliğin *intermediyolateral boynuzunda* bulunur ve aksonu **Şekil 61-2**'de gösterildiği gibi omuriliğin *anteriyor kökü* yoluyla ilgili *spinal sinire* geçer.

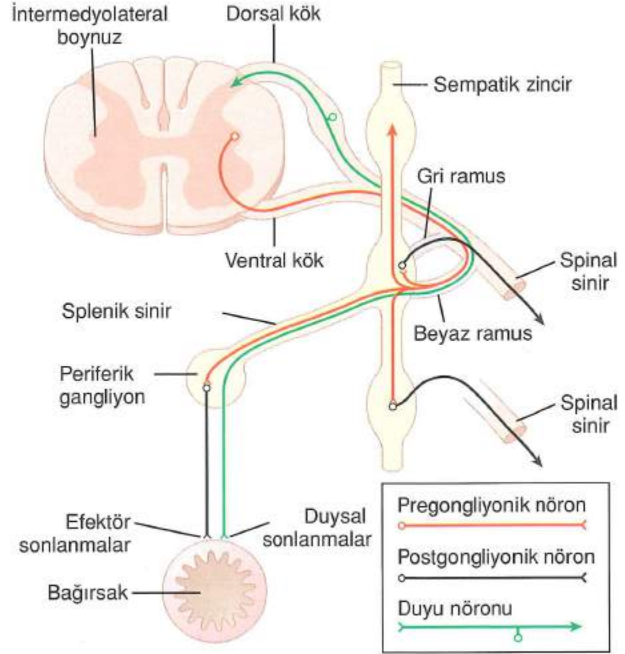
Spinal sinir, spinal kanalı terkettikten hemen sonra, pregangliyonik sempatik lifler spinal sinirden ayrılır ve *beyaz ramus* boyunca *sempatik zincirin gangliyonlarından* birine ulaşır. Liflerin daha sonraki rotası ise şu üç yoldan biri olabilir: (1) İçine girdiği gangliyonda postgangliyonik sempatik nöronlarla sinaps yapabilir; (2) yukarı veya aşağı yönelerek zincirdeki diğer gangliyonlardan birinde sinaps yapabilir, veya (3) zincir boyunca farklı uzaklıklarda ilerleyebilir ve daha sonra zincirden ayrılan *sempatik sinirlerden* biri ile seyrederek son olarak *periferik sempatik gangliyonda* sinaps yapabilir.

Postgangliyonik sempatik nöron, ya sempatik zincir gangliyonlarından birinden ya da perifer sempatik gangliyonların birinden başlar. Bu iki kaynağın hangisinden başlarsa başlasın postgangliyonik lifler farklı organlardaki hedeflerine doğru ilerler.

İskelet kaslarının sinirleri içinde sempatik sinir lifleri. **Şekil 61-2**'de gösterildiği gibi, omuriliğin bütün seviyelerinde postgangliyonik liflerin bir kısmı *gri ramuslar* boyunca sempatik zincirden spinal sinirlere geri dönerler. Bu sempatik liflerin tümü çok ince C-tipi liflerden oluşur



Şekil 61-1. Sempatik sinir sistemi. Siyah çizgiler postganglionik lifleri, ve kırmızı çizgiler preganglionik lifleri göstermektedir.



Şekil 61-2. Omurilikte, spinal sinirler, sempatik zincir ve periferik sempatik sinirler arasındaki sinirsel bağlantılar.

ve iskelet kası sinirleri içinde vücudun tüm bölgelerine yayılır. Bunlar kan damarlarını, ter bezlerini ve kılların piloerektör kaslarını denetler. İskelet kası sinir liflerinin yaklaşık %8'inin sempatik liflerden oluşması, bu liflerin öneminin büyüklüğüne işaret eder.

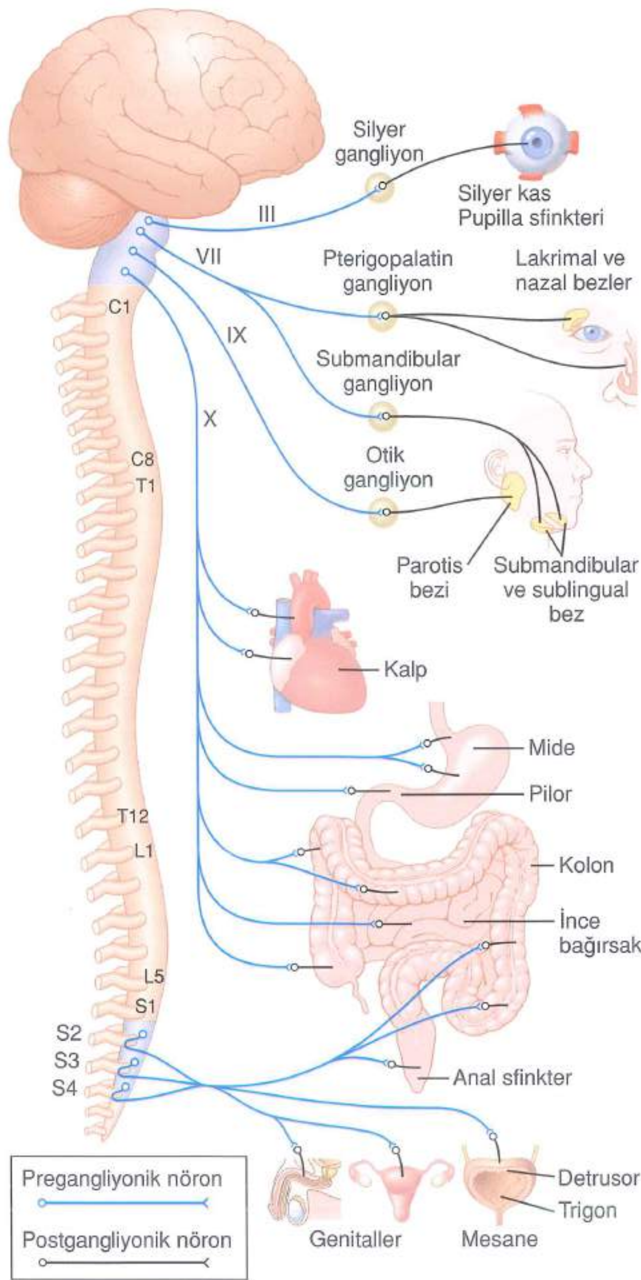
Sempatik Sinir Liflerinin Segmental Dağılımı. Omuriliğin farklı segmentlerinden başlayan sempatik yollar, aynı segmentlerden çıkan somatik spinal sinir liflerinin vücutta dağıldıkları bölgelere dağılmak zorunda değildir. Bunun yerine, (1) *kafada sonlanacak sempatik lifler omurilik T-l segmentinden;* (2) *boyunda sonlanacaklar T2'den;* (3) *göğüste sonlanacaklar T-3, T-4, T-5 ve T-6'dan;* (4) *batında sonlanacaklar T-7; T-8, T-9, T-10 ve T-11'den;* (5) *bacaklarda sonlanacaklar T-12, L-l ile L-2'den çıkarak sempatik zinciri geçerler.* Bu dağılım yaklaşık olarak böyledir; büyük oranda üstüste çakışmalar olur.

Sempatik sinirlerin organlara dağılımı bir ölçüde ilgili organın embriyonik dönemdeki yerine bağlıdır. Örneğin, kalp, sempatik zincirin boyun bölgesinden birçok sempatik sinir lifi alır; çünkü kalp, toraks içine translokasyondan önce boyun bölgesinden gelişir. Benzer şekilde, karın organları sempatik inervasyonlarının çoğunu alt torasik omurilik segmentlerinden alırlar; çünkü ilk (primitif) bağırsak büyük ölçüde bu bölgeden kaynaklanır.

Adrenal Medullalarda Sempatik Sinir Sonlanmalarının Özellikleri. Pregangliyonik sempatik sinir lifleri *sinaps yapmadan* omuriliğin intermediyolateral boynuzundaki hücrelerden çıkarak sempatik zincir ve splenik sinirler yoluyla ilerleyip sonunda iki adrenal medullaya ulaşırlar. Bu lifler doğrudan adrenal medullada, dolaşıma *adrenalin* ve *noradrenalin* salgılayan değişime uğramış nöronal hücreler üzerinde sonlanır. Bu salgı hücreleri embriyolojik olarak sinir dokusundan gelişir ve kendileri de aslında postgangliyonik nöronlardır. Gerçekten, bu salgı hücreleri gelişmesini tamamlamamış (rüdimanter) sinir lifleridir, ve bu liflerin sonlanmalarından adrenal hormonlar olan *adrenalin* ve *noradrenalin* salgılanır.

Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Parasempatik sinir sistemi **Şekil 61-3**'te gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, parasempatik lifler merkezi sinir



Şekil 61-3. Parasempatik sinir sistemi. Mavi çizgiler preganglionik lifleri ve siyah çizgiler postganglionik lifleri göstermektedir.

sistemini III, VII, IX ve X. kranyal sinirler, ikinci ve üçüncü sakral spinal sinirler, nadiren de birinci ve dördüncü sakral sinirler üzerinden terk ederler. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık yüzde 75'i *vagus siniri* (X. kranyal sinir) içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Bundan dolayı, parasempatik sinir sisteminden söz edildiğinde genellikle iki vagus siniri akla gelir. Vagus sinirleri kalbe, akciğerlere, özofagusa, mideye, ince bağırsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine parasempatik sinirler yollar.

Üçüncü kranyal sinir içindeki parasempatik lifler pupillanın sfinkterine ve gözün siliyer kasına gider. *Yedinci kranyal sinirden* gelen lifler gözyaşı bezine, nazal ve submandibular bezlere, *dokuzuncu kranyal sinirden* gelenler ise parotis bezine geçerler.

Sakral parasempatik lifler *pelvik sinirler* içinde toplanırlar. Bu sinirler medulla spinalisin her iki yanındaki sakral pleksusu S-2 ve S-3 kökleri düzeyinde terkederler ve bunların periferik lifleri inen kolona, rektuma, mesaneye ve üreterlerin alt bölümüne dağılırlar. Parasempatiklerin bu sakral grubunun dış genital organları inervasyonu üzerinden ereksiyon sağlanır.

Pregangliyonik ve Postgangliyonik Parasempatik Nöronlar. Parasempatik sistemde de tıpkı sempatik sistemde olduğu gibi, hem pregangliyonik hem de postgangliyonik nöronlar vardır. Fakat bazı kranyal parasempatik sinirler hariç, *pregangliyonik lifler* denetleyecekleri organa kadar kesintisiz bir şekilde giderler. *Postgangliyonik nöronlar* organ duvarında yer alırlar. Pregangliyonik lifler bu nöronlarla sinaps yapar, sonra bir milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen kısa postgangliyonik lifler organ dokularını inerve eder. Parasempatik postgangliyonik nöronların iç organlardaki bu yerleşimi sempatik gangliyonlarınkinden oldukça farklıdır; çünkü sempatik postgangliyonik nöronların hücre gövdelerinin hemen tamamı uyaracağı organ içerisinde değil, sempatik zincir gangliyonlarında veya karın içindeki diğer gangliyonlarda yer alırlar.

SEMPATİK VE PARASEMPATİK İŞLEVİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

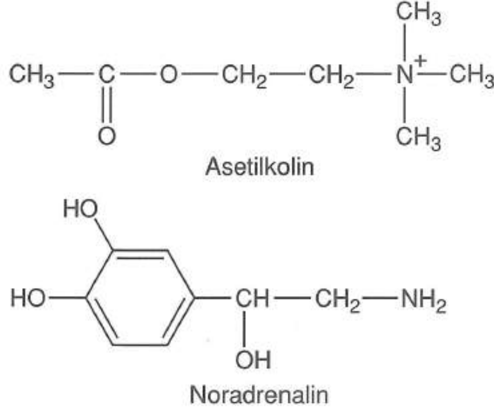
KOLİNERJİK VE ADRENERJİK LİFLER—ASETİLKOLİN YA DA NORADRENALİN SALGILANMASI

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri, iki sinaptik transmiter maddesinden *(asetilkolin* veya *noradrenalin)* birini salgılar. Asetilkolin salgılayan lifler *kolinerjik*tir. Noradrenalin salgılayan liflere *adrenerjik* denir, bu kavram adrenalden türemiştir; adrenalin, adrenalinin diğer (alternatif) adıdır.

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin her ikisinde de *bütün pregangliyonik nöronlar kolinerjiktir.* Bu nedenle, asetilkolin ya da asetilkolin benzeri maddeler gangliyonlara uygulandığında hem sempatik, hem de parasempatik postgangliyonik nöronları uyarır. *Parasempatik sistemin postgangliyonik nöronlarının tamamı veya tamamına yakını kolinerjiktir.* Diğer yandan, *postgangliyonik sempatik nöronların çoğu adrenerjiktir,* ancak bu tümü için doğru değildir. Çünkü ter bezleri ve belki de çok az sayıda kan damarının postgangliyonik sempatik sinir lifleri de kolinerjiktir.

Bu yüzden parasempatik sistemin sinir uçlarının *tamamına yakını asetilkolin*, sempatik sinir uçlarının çoğu *noradrenalin*, fakat birkaçı asetilkolin salgılar. Bu nörotransmiterler farklı organlar üzerinde kendilerine özgü sempatik ve parasempatik etkiler gösterirler. Bu nedenle, asetilkolin *parasempatik transmiter* ve noradrenalin de *sempatik transmiter* olarak adlandırılır.

Asetilkolin ve noradrenalin molekül yapıları aşağıdaki gibidir:

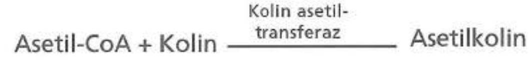


Postgangliyonik Sinir Sonlanmalarında Transmiter Salgılanması ve Uzaklaştırılmasının Mekanizması

Postgangliyonik Sinir Sonlanmalarından Asetilkolin ve Noradrenalin Salgılanması. Postgangliyonik otonom sinir uçlarının, özellikle parasempatik sinir uçlarının bir bölümü, iskelet kası nöromüsküler kavşağı ile benzerlik gösterir; ancak çok daha küçüktür. Bununla birlikte, parasempatik sinir liflerinin birçoğu ve sempatik liflerin hemen hemen tamamı, inerve ettikleri organlardan geçerken efektör hücrelere sadece yakın temastadırlar. Bazı durumlarda uyaracakları hücrelere komşu olan bağ dokusunda sonlanırlar. Bu aksonlar efektör hücrelerin üzerinden veya yanından geçtikleri yerlerde, genellikle *varikozite* adı verilen kese şeklinde genişlemeler oluşturur. Bu varikozitelerde asetilkolin ve noradrenalin transmiterlerinin sentezlendiği ve depolandığı veziküller bulunur. Aynı zamanda bu keseciklerde asetilkolin veya noradrenalin sentezi için gerekli enerjiyi sağlayan adenozin trifosfat sentezinde rol oynayan çok sayıda mitokondri vardır.

Bir aksiyon potansiyeli akson sonlanmasına kadar yayıldığı zaman, depolarizasyon süreci, lif zarının kalsiyum iyonlarına olan geçirgenliğini artırarak kalsiyumun sinir sonlanması veya sinir varikoziteleri içine difüzyonuna neden olur. Kalsiyum iyonları sinir sonlanmalarının veya varikozitelerin içeriklerini lif dışına boşaltmalarına neden olur. Böylece transmiter madde salgılanmış olur.

Asetilkolin Sentezi, Salgılanma Sonrası Yıkımı ve Etki Süresi. Asetilkolin kolinerjik sinir liflerinin uçlarında sentezlenir. Bu sentezin çoğu vezikül dışında aksoplazmada gerçekleşir. Daha sonra asetilkolin salgılanıncaya kadar, yüksek bir konsantrasyonda biriktirildiği veziküllerin içine taşınır. Bu sentezin temel kimyasal tepkimesi şöyledir:

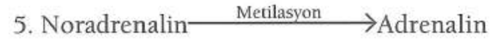


Asetilkolin kolinerjik sinir uçlarından salgılandıktan sonra birkaç saniye süreyle sinir sinyal aktarım işlevi yerine getirilinceye kadar dokuda kalır; daha sonra yerel bağ dokusunda kollajen ve glikozaminoglikanlara bağlı olarak bulunan *asetikolinesteraz* enzimi ile *asetat iyonu ve koline* parçalanır. Bu şekilde, asetilkolinin sinyal aktarım ve sonraki yıkım mekanizması, iskelet kası sinir lifleri nöromüsküler kavşağında olduğu gibidir. Oluşan kolin, sinir uçlarına geri alınarak yeni asetilkolin sentezinde kullanılır.

Noradrenalin Sentezi, Uzaklaştırılması ve Etki Süresi. Noradrenalin sentezi adrenerjik sinir liflerinin uçlarındaki aksoplazmada başlar; ancak veziküller içinde tamamlanır. Temel basamaklar şunlardır:

1. Tirozin $\xrightarrow{\text{Hidroksilasyon}}$ Dopa
2. Dopa $\xrightarrow{\text{Dekarboksilasyon}}$ Dopamin
3. Dopaminin veziküllere taşınması
4. Dopamin $\xrightarrow{\text{Hidroksilasyon}}$ Noradrenalin

Adrenal medullada bu tepkime bir adım daha ilerleyerek, aşağıda görüldüğü gibi, noradrenalinin yüzde 80'inin adrenaline dönüşmesini sağlar:



Noradrenalin sinir uçlarından salgılandıktan sonra salgılanma bölgesinden üç yolla uzaklaştırılır: (1) Aktif transport ile adrenerjik sinir sonlanmasına gerialım. Salgılanan noradrenalinin yüzde 50 ile 80'i bu yolla uzaklaştırılır. (2) Sinir sonlanmasından çevredeki vücut sıvılarına ve oradan da kana geçiş. Kalan noradrenalinin büyük bir bölümü bu yolla uzaklaştırılır ve (3) küçük bir miktarın enzimlerle parçalanarak uzaklaştırılması. Bu enzimlerden biri sinir sonlanmalarında bulunan *monoamin oksidaz*, diğeri de bütün dokularda yaygın olarak bulunan *katekol-O-metil transferazdır.*

Genellikle, doğrudan dokuya salgılanan noradrenalin sadece birkaç saniye aktif durumda kalır. Bu da noradrenalinin dokudan gerialımının ve difüzyon ile uzaklaştırılmasının hızlı olduğunu gösterir. Bununla birlikte, adrenal medulladan kana salgılanan noradrenalin ve adrenalin, bazı dokulara yayılıp katekol-O-metil transferaz ile parçalanıncaya kadar aktif halde kalır. Bu parçalanma başlıca karaciğerde olur. Bu nedenle, noradrenalin ve adrenalin kana salgılandığında 10 ile 30 saniye kadar çok etkindir;

ancak etkinlikleri bir ile birkaç dakika içinde azalarak kaybolur.

EFEKTÖR ORGANLARDAKİ RESEPTÖRLER

Otonom sinir uçlarından salgılanan asetilkolin, noradrenalin, veya adrenalin, efektör organı uyarabilmek için önce efektör hücrelerde özgül *reseptörlere* bağlanmak zorundadır. Reseptör, hücre zarının dış yüzündedir ve prostetik bir grup olarak, hücre zarını enine ve tümüyle kateden bir protein molekülüne bağlanır. Transmiter madde, reseptöre bağlandığında bu durum protein molekülünde üç boyutlu yapı değişikliğine yol açar. Değişime uğrayan protein molekülü sıklıkla (1) hücre zarının geçirgenliğinde bir veya birden fazla iyona karşı değişiklik sağlayarak veya (2) reseptör proteinin hücre içine bakan diğer ucuna bağlı bir enzimi etkinleştirerek veya etkisizleştirerek hücreyi uyarır ya da baskılar.

Zar Geçirgenliği Değişimiyle Efektör Hücrenin Uyarılması veya Baskılanması. Reseptör proteini hücre zarının integral bir parçası olduğundan, reseptör proteinlerinin yapısal değişikliği protein molekülleri içindeki açıklıklardan oluşan *iyon kanallarını açar veya kapatır.* Böylece, hücre zarının çeşitli iyonlara karşı geçirgenliği değişmiş olur. Örneğin, sodyum ve/veya kalsiyum iyon kanalları sık sık açılır ve ilgili iyonların hücre içine hızla girmesini sağlayarak genellikle hücre zarının depolarizasyonuna ve hücrenin *uyarılmasına* neden olur. Başka bir durumda, potasyum kanalları açılır, potasyum iyonlarının hücre dışına çıkması sonrası hücre genellikle *inhibe* olur. Çünkü elektropozitif potasyum iyonlarının hücre dışına çıkması, hücre içinin negatifliğini artırır (hiperpolarizasyon). Ayrıca bazı hücrelerde değişen hücre içi iyon ortamı hücre içi bir etkiye neden olur, örneğin hücre içi kalsiyumun doğrudan etkisiyle düz kas kasılması kolaylaşır.

Reseptörlerin, Hücreiçi "İkinci Haberci" Enzimleri Değiştirerek Etki Oluşturması. Reseptör işlevi için diğer bir yol, hücre içi bir enzimi (veya hücre içi başka bir kimyasalı) etkinleştirmek veya etkisizleştirmektir. Enzim çoğu kez reseptörün hücre içine bakan ucundaki bir reseptör proteinine bağlıdır. Örneğin, adrenalinin hücrenin dışında bulunan reseptörüne bağlanması, hücre içindeki *adenilil siklaz* enziminin etkinliğini artırır ve bu daha sonra *siklik adenozin monofosfat* (cAMP) oluşumunu sağlar. Birçok farklı hücre içi etkinlik cAMP tarafından başlatılabilir; kesin etkinin nasıl olacağı spesifik efektör hücre ve onun kimyasal mekanizmasına bağlıdır.

Böylece, bir otonom transmiter maddenin nasıl bazı organlarda baskılamaya, diğerlerinde ise uyarmaya neden olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Bu, genellikle hücre zarındaki reseptör proteinin yapısı ve reseptöre bağlanmasının bu proteinin konformasyonel durumuna olan etkisi ile belirlenir. Sonuçta, her bir organda oluşan etki diğer organlardan büyük olasılıkla farklıdır.

Başlıca İki Tip Asetilkolin Reseptörü Vardır—Muskarinik ve Nikotinik Reseptörler

Asetilkolin başlıca iki tip *reseptörü* etkinleştirir. Bunlar *muskarinik* ve *nikotinik* reseptörler olarak adlandırılırlar. Bu adların verilmesinin nedeni, bir cins zehirli mantardan elde edilen bir zehir olan muskarinin sadece muskarinik reseptörleri etkinleştirmesi ve nikotinik reseptörleri etkinleştirmemesi; buna karşılık nikotinin sadece nikotinik reseptörleri etkinleştirmesidir. Asetilkolin ise her iki reseptörü de etkinleştirmektedir.

Sinyal mekanizması olarak G-proteinlerini kullanan muskarinik reseptörler, parasempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronları tarafından uyarılan bütün efektör hücrelerde bulunduğu gibi, sempatik sistemin postgangliyonik kolinerjik nöronlarının uyardığı hücrelerde de bulunur.

Ligand kapılı nikotinik reseptörler otonom gangliyonlarda, hem sempatik, hem de parasempatik sistemin pregangliyonik ve postgangliyonik nöronları arasındaki sinapslarda bulunur. (Bu reseptörler ayrıca birçok otonom olmayan sinir sonlanmalarında yer alır. Örneğin, nöromüsküler kavşaktaki iskelet kası liflerinin zarlarında [Bölüm 7'de tartışılmıştır] bulunur.)

Bu iki tip reseptörün anlaşılması özellikle önemlidir; çünkü bu iki tip reseptörden birini veya diğerini uyarmak veya baskılamak için tıpta sıklıkla spesifik ilaçlar kullanılmaktadır.

Adrenerjik Reseptörler—Alfa ve Beta Reseptörler

Adrenerjik reseptörler, *alfa reseptörler* ve *beta reseptörler* olmak üzere iki çeşittir. Alfa reseptörlerinin, $alfa_1$ ve $alfa_2$ gibi farklı G-proteinleri ile bağlantılı iki büyük tipi vardır. Beta reseptörler $beta_1$ $beta_2$ ve $beta_3$ reseptörler olarak ayrılmaktadır; çünkü belirli kimyasallar sadece belli beta reseptörleri etkilemektedir. Beta reseptörler sinyal aktarımında G-proteinlerini kullanmaktadırlar.

Adrenal medulla tarafından kana salgılanan noradrenalin ve adrenalin, alfa ve beta reseptörlerini uyarma açısından bazı farklılıklar gösterir. Noradrenalin özellikle alfa reseptörlerini uyarırken, beta reseptörlerini daha az oranda uyarmaktadır. Diğer taraftan, adrenalin her iki tip reseptörü yaklaşık eşit düzeyde uyarmaktadır. Bu nedenle, noradrenalin ve adrenalinin farklı efektör organlardaki göreceli etkileri, organda bulunan reseptörlerin tipine bağlıdır. Eğer bunların tümü beta reseptörü ise, adrenalin daha etkin bir uyarıcı olacaktır.

Tablo 61-1'de sempatiklerle denetlenen bazı sistem ve organlarda alfa ve beta reseptörlerin dağılımı verilmiştir. Bazı alfa işlevleri uyarıcı olurken, diğerlerinin baskılayıcı olduğuna dikkat ediniz. Bunun gibi, bazı beta işlevleri uyarıcı ve diğerleri de baskılayıcıdır. Demek ki alfa ve

Tablo 61-1 Adrenerjik Reseptörler ve Fonksiyonu.

Alfa Reseptör	Beta Reseptör
Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon (β_2)
İris dilatasyonu	Kalbin hızlanması (β_1)
İntestinal gevşeme	Kalp kası güç artışı (β_1)
İntestinal sfinkter kasılması	İntestinal gevşeme (β_2) Uterus gevşemesi (β_2)
Pilomotor kasılma	Bronkodilatasyon (β_2)
Mesane sfinkteri kasılması	Kalorigenezis ((β_2)
Nörotransmiter salınımının baskılanması (α_2)	Glikojenoliz ((β_2) Lipoliz ((β_1) Mesane duvarı gevşemesi (β_2) Termogenezis ((β_3)

beta reseptörlerinin uyarma ve baskılamayla zorunlu bir ilişkisi yoktur; ancak sadece belli bir efektör organdaki reseptörlere hormonların afinitesiyle ilişkilidir.

Kimyasal olarak adrenalin ve noradrenaline benzeyen sentetik bir hormon olan *izopropil noradrenalin,* beta reseptörler üzerinde son derece güçlü bir etki gösterirken, alfa reseptörlere karşı etkisizdir.

SEMPATİK VE PARASEMPATİK UYARIMIN UYARICI VE BASKILAYICI ETKİSİ

Tablo 61-2'de parasempatik ve sempatik sinirlerin uyarımının vücudun farklı viseral organlarının işlevleri üzerine etkileri listelenmiştir. Bu tabloya göre, *sempatik uyarımın bazı organlarda uyarıcı, diğerlerinde ise baskılayıcı etkili olduğu görülmektedir. Aynı şekilde parasempatik uyarım da bazı organlarda uyarıcı, diğerlerinde baskılayıcı* etkiye neden olmaktadır. Ayrıca sempatik uyarı bazı organlarda uyarmaya yol açarken, parasempatik uyarı baskılama yapar; bu da iki sistemin bazen birbirine zıt çalıştıklarını göstermektedir.

Fakat, birçok organ iki sistemden biri tarafından baskın olarak denetlenir. Belirli bir organda sempatik veya parasempatik uyarımın uyarı mı yoksa baskılama mı yapacağını açıklayan bir genelleme yoktur. Bu nedenle, sempatik ve parasempatik işlevi anlamak için **Tablo 61-2**'de görüldüğü gibi, bu iki sinir sisteminin her organdaki farklı işlevlerinin tümünü öğrenmek gerekmektedir. Bu işlevlerden bazılarının aşağıda olduğu gibi daha ayrıntılı biçimde açıklanmaya gereksinimi vardır.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Spesifik Organlara Etkisi

Gözler. Gözün iki işlevi otonom sinir sistemi tarafından denetlenir. Bunlar (1) pupilla açıklığı ve (2) lensin odaklanmasıdır.

Sempatik uyarı *irisin meridyonal liflerini kasarak pupillayı genişletirken,* parasempatik uyarı *irisin sirküler kaslarını kasarak pupillayı daraltır.*

Bölüm 52'de açıklandığı gibi, pupillayı denetleyen parasempatikler, göze fazla ışık geldiği zaman refleks olarak uyarılırlar. Bu refleks, pupilla açıklığını küçültür ve retinaya düşen ışık miktarını azaltır. Diğer taraftan, heyecan durumunda sempatikler uyarılır ve böylece pupilla açıklığı büyür.

Lensin (merceğin) odaklanması, hemen hemen tümüyle parasempatik sinir sistemi tarafından denetlenir. Mercek normalde radyal ligamentlerinin içsel (intrensek) elastik gerimi ile yassı durumda tutulur. Parasempatik uyarı, mercek radyal ligamentlerini dıştan halka şeklinde çevreleyen ve düz kas liflerinden oluşan *siliyer kası* kasar. Bu kasılma ligamentin gerimini düşürür ve merceğin daha dışbükey (konveks) olmasını sağlar. Bu, gözün yakındaki nesnelere odaklanmasına neden olur. Odaklanma mekanizması Bölüm 50 ve 52 de gözün işlevleri ile ilgili olarak tartışılmıştır.

Vücuttaki Bezler. *Nazal, lakrimal, tükürük* ve birçok *sindirim sistemi bezleri* parasempatik sinir sistemi tarafından güçlü biçimde uyarıldığında, genellikle bol miktarda sulu bir salgı yaparlar. Sindirim kanalı bezlerinden kanalın yukarı bölümündekiler (özellikle ağız ve midede bulunanlar) parasempatikler tarafından çok güçlü uyarılır. Öte yandan ince ve kalın bağırsaktaki bezler öncelikle ince bağırsaktaki yerel etkenler ve *intestinal enterik sinir sistemi* ile, çok daha zayıf olarak da otonom sinirler ile denetlenir.

Sempatik uyarı, sindirim kanalındaki salgı hücrelerinin çoğuna doğrudan etki ederek yüksek oranda enzim ve mukus içeren derişik bir salgının oluşmasını sağlar. Ayrıca sempatik uyarı, salgı bezlerini besleyen kan damarlarının daralmasına yol açar ve bu yolla bazen bezlerin salgı hızını azaltır.

Sempatik sinirlerin uyarımı *ter bezlerinin* çok miktarda ter salgılamasına neden olurken, parasempatik sinirlerin uyarımı hiçbir etki yapmaz. Diğer yandan, ter bezlerine giden sempatik liflerin çoğu *kolinerjiktir* (avuç içi ve ayak tabanına giden çok az miktardaki adrenerjik lifler hariç); oysa diğer sempatik liflerin tamamına yakını adrenerjiktir. Ayrıca, ter bezleri temel olarak hipotalamusta parasempatik merkezler olarak kabul edilen merkezler tarafından uyarılır. Böylece terleme her ne kadar anatomik olarak sempatik sinir sistemi ile dağılan sinir lifleri ile denetleniyorsa da, parasempatik bir işlev olarak kabul edilebilir.

Koltuk altı *apokrin bezleri* sempatik uyarı sonucu koyu ve kokulu bir salgı yapar; ancak parasempatik uyarıya yanıt vermez. Bu salgı kayganlaştırıcı bir işlev göstererek omuz ekleminin altında iç yüzeylerin kayma hareketlerini kolaylaştırır. Apokrin bezler, embriyolojik olarak ter bezleri ile yakın ilişkili olmalarına karşın, kolinerjik liflerden daha çok adrenerjik lifler ile ve merkezi sinir sisteminin parasempatik merkezlerinden çok, sempatik merkezleri ile denetlenir.

Tablo 61-2 Vücudun Çeşitli Organları Üzerine Otonom Etkiler

Organ	Sempatik Uyarılmanın Etkisi	Parasempatik Uyarılmanın Etkisi
Göz		
Pupilla	Dilatasyon	Konstriksiyon
Siliyer kas	Hafif gevşeme (uzak görmede)	Konstriksiyon (yakın görmede)
Bezler Nazal Gözyaşı Parotis Submandibular Mide Pankreas	Vazokonstriksiyon ve az miktarda sekresyon	Bol sekresyon uyarımı (enzim salgılayan bezlerden birçok enzim)
Ter bezler	Bol terleme (kolinerjik)	Avuç içinde terleme
Apokrin bezler	Koyu, kokulu sekresyon	Etkisiz
Kan damarları	Çoğunlukla konstriksiyon	Çoğunlukla az etkili veya etkisiz
Kalp		
Kası	Nabız artışı Kasılma kuvvetinde artma	Nabız azalması Kasılma kuvvetinde azalma (özellikle atriyumlarda)
Koronerler	Dilatasyon (β_2); konstriksiyon (α)	Dilatasyon
Akciğerler		
Bronşlar	Dilatasyon	Konstriksiyon
Kan damarları	Hafif konstriksiyon	Dilatasyon?
Bağırsak		
Lümen	Peristaltizm ve tonusta azalma	Peristaltizm ve tonusta artma
Sfinkter	Tonusta artma (çoğunlukla)	Gevşeme (çoğunlukla)
Karaciğer	Glikoz serbestlemesi	Az miktarda glikojen sentezi
Safra kesesi ve safra yolları	Gevşeme	Kasılma
Böbrek	İdrar çıkışında azalma ve renin salgısında artma	Etkisiz
Mesane		
Detrusör	Gevşeme (hafif)	Kasılma
Trigon	Kasılma	Gevşeme
Penis	Ejakülasyon	Ereksiyon
Sistemik arteriyoller	Konstriksiyon	Etkisiz
Karın içi organlar	Konstriksiyon (adrenerjik α)	Etkisiz
Kas	Dilatasyon (adrenerjik β_2) Dilatasyon (kolinerjik)	
Deri	Konstriksiyon	Etkisiz
Kan		
Koagülasyon	Artma	Etkisiz
Glikoz	Artma	Etkisiz
Lipidler	Artma	Etkisiz
Bazal metabolizma	%100'e kadar artma	Etkisiz
Adrenal medulla sekresyonu	Artma	Etkisiz
Mental aktivite	Artma	Etkisiz
Piloerektör kaslar	Kasılma	Etkisiz
İskelet kası	Glikojenolizde artma Kuvvet artışı	Etkisiz
Yağ hücreleri	Lipoliz	Etkisiz

Gastrointestinal Sistemin İntramural Sinir Pleksusu. Gastrointestinal sistem, *intramural pleksus* veya intestinal *enterik sinir sistemi* olarak bilinen kendi intrinsik sinir sistemine sahiptir. Bununla beraber, beyinden kaynaklanan hem parasempatik hem de sempatik uyarı, özellikle intramural pleksustaki özgül etkileri artırarak veya azaltarak sindirim yollarının etkinliğini değiştirebilir. Parasempatik uyarı, genellikle bağırsakların ilerletici peristaltik hareketlerini artırarak ve sfinkterleri gevşeterek sindirim kanalındaki içeriğin kanal boyunca hızlı bir şekilde ilerlemesini sağlar. Bu ilerletici etki daha önce tanımlandığı gibi sindirim yollarındaki birçok bezin salgılama hızının eşzamanlı artışıyla birlikte gider.

Sindirim sisteminin normal işlevi sempatik uyarıya fazla bağımlı değildir. Bununla beraber, güçlü sempatik uyarı peristaltizmi baskılar ve sfinkterlerin tonusunu artırır. Net sonuç besinlerin kanal boyunca ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlaması ve bazen de kabızlığa neden olacak kadar sekresyonun azalmasıdır.

Kalp. Sempatik uyarı genellikle kalbin tüm etkinliğini artırır. Bu hem kalp frekansının, hem de kalp kasılma kuvvetinin artışıyla birlikte seyreder.

Parasempatik uyarı genelde zıt etki yapar (kalp hızı ve kalp kası kasılma kuvveti azalır). Bu etkileri başka bir şekilde ifade etmek gerekirse, ağır egzersizde sempatik uyarı kalbin pompa etkinliğini artırırken, parasempatik uyarı azaltır. Parasempatik uyarı, kalbin yorucu etkinlikler arasında dinlenme seviyesine dönüşünü sağlar.

Sistemik Kan Damarları. Sistemik kan damarlarının çoğunluğu, özellikle abdominal iç organların ve ekstremitelerin deri damarları, sempatik uyarı ile daralır. Parasempatik uyarı, yüzün kızaran bölgeleri gibi sınırlı bölgelerdeki damarların genişlemesi hariç, kan damarlarının çoğuna neredeyse hiç etki yapmamaktadır. Bazı koşullarda sempatiklerin beta işlevi, normal sempatik vasküler daralma yerine, vasküler genişlemeye yol açar; ancak bu genellikle çoğu kan damarlarında beta etkinliklere baskın olan sempatik alfa vazokonstriktör etkilerin bazı ilaçlarla engellenmesi dışında nadiren görülür.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Arteryel Basınca Etkisi. Arteryel basınç iki faktör tarafından belirlenir. Bunlar; kanın kalp tarafından ileriye doğru fırlatılması ve damarlar boyunca kanın akışına karşı gelişen periferik dirençtir. Sempatik uyarı hem kalbin kanı fırlatma gücünü, hem de kan akımına karşı periferik direnci artırarak arteryel basınçta belirgin *akut* bir artışa neden olur. Ancak, sempatikler aynı anda böbreklerin tuz ve su tutulmasını uyarmadıkları sürece, kan basıncı üzerine uzun süreli değiştirici etkileri oldukça azdır.

Diğer taraftan, vagal sinir yoluyla orta derecede parasempatik uyarı kalbin pompalama gücünü azaltırken, periferik direnç üzerine hemen hemen hiçbir etkisi olmaz. Bundan dolayı vagal sinir uyarımının olağan etkisi kan basıncını hafif derecede düşürmek şeklindedir. Ancak *çok güçlü vagal parasempatik* uyarı kalbi neredeyse durdurabilir veya bazen gerçekten birkaç saniye durdurabilir ve arteryel basıncı tamamen veya büyük oranda düşürebilir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarının Vücudun Diğer İşlevlerine Etkisi. Sempatik ve parasempatik denetim sistemleri önemli olmaları nedeniyle, burada ayrıntılarıyla ele alınmayan birçok vücut işlevine denetim etkisi, kitabın değişik yerlerinde yeniden tartışılmıştır. Genellikle karaciğer kanalları, safra yolları, safra kesesi, üreter, mesane ve bronşlar gibi endodermal yapıların çoğu sempatik uyarı ile baskılanırken, parasempatik uyarı ile uyarılır. Sempatik uyarının metabolik etkileri de vardır: Karaciğerden glikozun serbestlenmesini sağlar, kan glikoz konsantrasyonunu artırır, karaciğer ve kasta glikojenolizi, kas kuvvetini, bazal metabolik hızı ve mental etkinliği artırır. Son olarak, Bölüm 81 ve 82'de açıklandığı gibi, sempatik ve parasempatikler erkek ve dişi cinsel davranışlarının yerine getirilmesi ile de ilişkilidir.

ADRENAL MEDULLANIN İŞLEVİ

Adrenal medullaya giden sempatik sinirlerin uyarımı büyük miktarda adrenalin ve noradrenalinin kana salınmasına neden olur ve bu iki hormon kan yoluyla vücudun bütün dokularına taşınır. Ortalama olarak salgının %80 kadarı adrenalin, %20 kadarı da noradrenalindir. Bununla beraber, bu oran farklı fizyolojik koşullarda önemli ölçüde değişir.

Dolaşımdaki adrenalin ve noradrenalinin farklı organlardaki etkisi, doğrudan sempatik uyarım etkisinin neredeyse aynıdır; ancak hormonların kandan uzaklaştırılmaları yavaş olduğundan (2-4 dakikalık sürenin üzerinde) *etkileri 5-10 kat daha uzun sürer.*

Dolaşımdaki noradrenalin, vücudun kan damarlarının çoğunda daralmaya neden olur. Ayrıca kalp etkinliğini artırır, sindirim yollarında baskılanmaya ve gözlerde pupillaların genişlemesine yol açar.

Adrenalinin etkisi hemen hemen noradrenalinin etkisi ile aynıdır, ancak etki şekli bazı farklılıklar gösterir. İlk olarak, adrenalin beta reseptörlerini daha güçlü uyardığından kalple ilgili uyarım üzerine, noradrenalinden daha büyük bir etkiye sahiptir. İkinci olarak, noradrenalinin kastaki kan damarlarında yaptığı güçlü daralmaya oranla, adrenalin çok daha az bir daralma yapar. Kastaki kan damarları bütün vücut damarları içerisinde büyük bir bölüm oluşturduğundan, noradrenalinin toplam perifer direncini artırarak kan basıncını yükseltmesi, özel bir öneme sahiptir. Buna karşın, kalp debisini daha fazla artıran adrenalinin, arteryel basınç artışı üzerine etkisi daha küçük boyutludur.

Adrenalin ve noradrenalin etkileri arasındaki üçüncü bir fark, doku metabolizması üzerindeki etkileriyle ilgili-

dir. Adrenalin, noradrenaline göre 5-10 kat daha büyük bir metabolik etkiye sahiptir. Gerçekten, adrenal medulladan salgılanan adrenalin, bütün vücudun metabolik hızını normalin %100'ü kadar artırabilir ve bu yolla bütün vücudun etkinliği ve uyarılabilirliğini yükseltir. Adrenalin diğer metabolik etkinlikleri de artırır. Örneğin, kas ve karaciğerdeki glikojenolizi ve kana glikoz serbestlenmesini hızlandırır.

Özet olarak, adrenal medullanın uyarımı, tüm vücutta doğrudan sempatik uyarımla hemen hemen aynı etkileri gösteren hormonların salınmasına neden olur. Tek fark, adrenal medulla uyarımında, bu etkilerin uyarım sona erdikten sonra 2-4 dakika gibi bir süre devam etmesidir.

Sempatik Sinir Sistemi İşlevinde Adrenal Medullanın Önemi. Çeşitli organlar sempatik sinirlerle doğrudan uyarıldığında, hemen her zaman aynı anda adrenal medulladan da adrenalin ve noradrenalin salıverilir. Böylece, organlar doğrudan sempatik sinirlerle ve dolaylı olarak adrenal medulla hormonları ile olmak üzere eşzamanlı olarak iki yoldan uyarılmış olur. Bu iki yönlü uyarı birbirini destekler ve genellikle birbirinin yerini tutabilir. Örneğin, farklı vücut organlarına giden doğrudan sempatik yolların kesilmesi, bu organların uyarımlarını tamamen ortadan kaldırmaz. Çünkü kan dolaşımına hala noradrenalin ve adrenalin salıverilmektedir ve bunlar organları dolaylı olarak uyarırlar. Aynı şekilde, her iki adrenal medullanın çıkarılması genellikle, sempatik sinir sisteminin çalışması üzerine az ve önemsiz bir etkiye sahiptir; çünkü doğrudan sempatik yollar hemen hemen gerekli bütün işlevleri yerine getirebilmektedir. Böylece, sempatik uyarımın ikili mekanizması, birinin kaybında diğerinin onun yerini tuttuğu bir güvenlik etkeni oluşturur.

Adrenal medullanın bir başka önemi de, doğrudan sempatik liflerle inerve edilmeyen vücut yapılarının adrenalin ve noradrenalin tarafından uyarabilmesidir. Örneğin, vücuttaki tüm hücrelerin ancak çok küçük bir bölümünün doğrudan sempatik liflerle inerve edilmiş olmasına karşın, bu hormonların özellikle de adrenalinin etkisiyle vücudun neredeyse her hücresinin metabolik hızı artar.

UYARAN SIKLIĞININ SEMPATİK VE PARASEMPATİK ETKİ DERECESİYLE İLİŞKİSİ

Otonom sinir sistemi ve somatik sinir sistemi arasındaki özel bir farklılık da otonom efektörlerin tam etkinliği için düşük bir uyaran frekansının yeterli olmasıdır. Genel olarak, her birkaç saniyede sadece bir sinir uyarımı, normal sempatik ve parasempatik etkiyi devam ettirmek için yeterlidir. Bu sinir liflerinin saniyede 10-20 deşarj yapmaları tam bir etkinlik durumuna neden olur. Buna karşılık, somatik sinir sisteminin tam etkinliği için saniyede 50-500 veya daha fazla impuls (deşarj) gereklidir.

SEMPATİK VE PARASEMPATİK "TONUS"

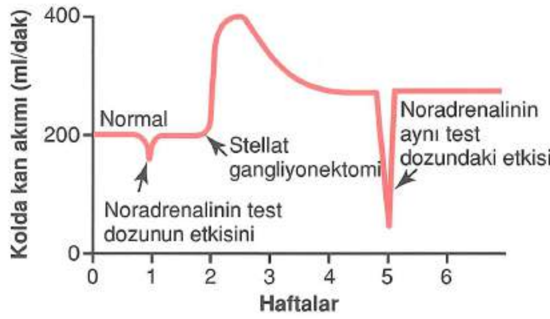
Sempatik ve parasempatik sistemler devamlı etkin durumdadır ve bu var olan temel etkinlik düzeyleri sırasıyla *sempatik tonus ve parasempatik tonus* olarak bilinir.

Tonusun önemi, *bir sinir sisteminin uyarılan organın aktivitesini hem artırabilmesine, hem de azaltabilmesine olanak sağlamasıdır.* Örneğin, sempatik tonus, normal olarak hemen hemen tüm sistemik arteriyollerin çaplarını, en yüksek çapın yaklaşık yarısına kadar daralmış durumda tutar. Sempatik uyarı dozunun artışıyla bu damarlar daha fazla daralabilir. Diğer taraftan, normal tonusun azalmasıyla damarlar genişleyebilir. Eğer arka planda sürekli bir sempatik tonus bulunmasaydı, sempatik sistem yalnızca vazokonstriksiyon yapabilir; asla vazodilatasyon yapamazdı.

Bir başka ilginç tonus örneği de, sindirim yollarındaki parasempatiklerin "tonusu"dur. Cerrahi olarak vagus sinirlerinin kesilmesiyle bağırsakların büyük bölümünün parasempatik inervasyonunun kaldırılması, ciddi ve uzun süreli mide ve bağırsak "atoni'sine neden olabilir. Atoni, gastrointestinal sistemde normal ilerletici hareketin çoğunu engelleyerek ciddi ve uzun süreli kabızlığa yol açar. Bu da gastrointestinal sistemde normal koşullarda parasempatik tonusun gerekliliğini göstermektedir. Bu tonus beyin tarafından azaltılabilir veya artırılabilir. Bu yolla, sindirim yollarının hareketliliği engellenebilir veya etkinleştirilebilir.

Adrenal Medulla Tarafından Belirli Bir Düzeyde Sürekli Salgılanan Adrenalin ve Noradrenalinin Neden Olduğu Tonus. Adrenal medulladan normal dinlenme durumunda salgılanma hızı, adrenalin için yaklaşık 0,2 μg/kg/dak ve noradrenalin için yaklaşık 0,05 μg/kg/dak kadardır. Bu miktarlar önemlidir; çünkü kardiyovasküler sisteme doğrudan giden tüm sempatik yollar kesilse bile, bu miktarlar kan basıncını hemen hemen normal düzeyde tutmaya yeterlidir. Bu nedenle, sempatik sinir sisteminin tonusunun, doğrudan sempatik uyarıma ek olarak, adrenalin ve noradrenalinin temel düzeyde salgılanmasına da bağlı olduğu açıkça görülmektedir.

Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Tonus Kaybının Etkisi. Bir sempatik veya parasempatik sinir kesildikten hemen sonra, inerve ettiği organ, sempatik veya parasempatik tonusunu kaybeder. Örneğin, birçok kan damarının sempatik sinirlerinin kesilmesi 5-30 saniye içinde anlamlı vazodilatasyona neden olur. Bununla beraber, dakika, saat, gün ya da haftalar içinde damarların düz kaslarının *intrensek tonusu* artar. Bir başka deyişle, düz kas kasılma kuvvetindeki artışa bağlı olan tonus artışı sempatik uyarıma bağlı değil, düz kas liflerindeki



Şekil 61-4. Sempatektominin kol kan akımına etkisi ve noradrenalinin bir test dozunun sempatektomiden önce ve sonraki etkileri ve vasküler yapının noradrenaline karşı *aşırı duyarlılığı* görülmektedir.

kimyasal uyumlara bağlıdır. Bu intrensek tonus sayesinde, neredeyse normal bir vazokonstriksiyon yeniden sağlanır.

Sempatik ve parasempatik tonus kaybolduğu zaman efektör organların çoğunda genellikle aynı olaylar gözlenir. Yani, kısa zamanda intrensek dengeleme gelişerek, organ işlevi hemen hemen normal başlangıç düzeyine geri döner. Bununla beraber, parasempatik sistemdeki kompansasyon bazen aylar sürebilir. Örneğin, kardiyak vagotomiden sonra kalbin parasempatik tonus kaybında köpekte kalp hızı dakikada 160'a kadar yükselir ve bu hız 6 ay sonra bile kısmen yüksek kalır.

Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Organların Denervasyon Aşırı Duyarlılığı. Sempatik veya parasempatik sinirin kesilmesinden bir hafta kadar sonra, inerve edilen organ enjekte edilen noradrenalin veya asetilkoline giderek daha duyarlı duruma gelir. Bu etki, Şekil 61-4'de gösterilmiştir. Burada görülüyor ki sempatiklerin devre dışı bırakılmasından önce, ön kol kan akımı yaklaşık 200 ml/dak. kadardır ve noradrenalin test dozu kan akımında ancak bir dakika kadar devam eden hafif bir azalma yapar. Daha sonra, stellat gangliyonektomi sonrası normal sempatik tonus kaybolur. İlk olarak, kan akımı damar tonusunun kalkmasından dolayı belirgin olarak artar. Ancak, günler ya da haftalar sonra damar kas yapısının intrensek tonusu giderek artar; böylece sempatik tonus kaybı büyük oranda dengelenir. Daha sonra noradrenalin tekrar test dozunda verildiğinde, kan akımı daha öncekinden çok daha fazla düşer. Bu da kan damarlarının noradrenaline karşı eskisine oranla 2-4 kat daha duyarlı hale geldiğini göstermektedir. Bu ilginç durum, *denervasyon aşırı duyarlılığı* olarak bilinir. Hem sempatik, hem de parasempatik organlarda görülen bu ilginç durum bazı organlarda diğerlerinden daha belirgindir ve yanıtlar on katına çıkacak kadar artabilir.

Denervasyon Aşırı Duyarlılığının Mekanizması. Denervasyon aşırı duyarlılığının nedeni ancak kısmen bilinmektedir. Sinapslarda noradrenalin veya asetilkolin serbestlenmemesi durumunda, efektör hücrelerin postsinaptik zarlarındaki reseptörlerin sayısının artması, (bazen birkaç kat) nedenlerden birisidir. Bu süreç, reseptörlerin artan düzenlemesi (up-regulation) olarak adlandırılır. Böylece, hormonun belirli bir dozu dolaşıma enjekte edildiğinde efektörün cevabı çok büyük oranda artar.

Otonom Refleksler

Vücudun iç organlarla ilgili işlevlerinin çoğu *otonom refleksler* yoluyla düzenlenir. Bu reflekslerin işlevleri, organ sistemlerinin işlevi ile ilişkili olarak kitabın farklı konularında tartışılmaktadır. Önemlerini belirtmek açısından birkaçına burada kısaca değinelim.

Kalp Damar Sistemiyle İlgili Otonom Refleksler. Kalp damar sistemdeki birçok refleks, özellikle arteryel kan basıncının ve kalp hızının denetimine yardımcı olur. Bunlardan biri olan *baroreseptör refleks,* Bölüm 18 de kalp-damar sistemiyle ilgili diğer reflekslerle birlikte tanımlanmıştır. Kısaca, *baroreseptörler* adı verilen gerim reseptörleri, karotis arterleri ve aort yayı gibi büyük arterlerin duvarlarında yerleşmişlerdir. Bunlar yüksek basınç ile gerildiği zaman, beyin sapına sinyaller gönderilir. Buradan, kalbe ve kan damarlarına giden sempatik impulslar engellenerek ve parasempatikler uyarılarak arteryel basıncın normal değerine düşmesi sağlanır.

Sindirim Sistemi Otonom Refleksleri. Sindirim yollarının en üst bölümü ve rektum, temel olarak otonom reflekslerle denetlenir. Örneğin, iştah açıcı besinlerin kokusu veya besinlerin ağızda bulunması, burun ve ağızdan başlayıp beyin sapındaki vagal, glossofaringeal ve salivator çekirdeklere giden sinyalleri başlatır. Bu çekirdekler parasempatik sinirler yoluyla sinyalleri ağız ve midenin salgı bezlerine ileterek, besinler henüz ağıza girmeden önce, sindirim sıvılarının salgılanmasına yol açar.

Sindirim kanalının diğer ucundaki rektum, dışkı ile dolduğu zaman gerilir ve buradan kalkan duysal impulslar medulla spinalisin sakral kısmına ulaşır. Buradan başlayan refleks sinyaller, parasempatikler yoluyla tekrar kolonun distal bölümüne gelir. Bu sinyaller sonucunda gelişen güçlü peristaltik kasılmalar dışkılamaya neden olur.

Diğer Otonom Refleksler. Mesanenin boşalması da rektumun boşalmasının denetimi gibidir. Mesanenin gerilmesinden doğan impulslar medulla spinalisin sakral bölümüne iletilir. Bu da refleks olarak mesanenin kasılması ve üriner sfinkterlerin gevşemesi sonucu işemeye yol açar.

Bunun yanında, önemli cinsel refleksler de hem beyinden gelen psişik uyarılarla hem de cinsel organlardan gelen uyarılarla başlatılır. Bu kaynaklardan gelen uyarılar medulla spinalisin sakral bölümünde toplanarak, erkekte başlıca *parasempatik etkinlik ile önce ereksiyona,* ve sonra *da kısmen sempatik etkinlik ile ejakülasyona* neden olur.

Pankreas salgısı, safra kesesinin boşalması, böbreklerden idrar atılması, terleme, kan glikoz düzeyi ve diğer birçok iç organlarla ilgili işlevi denetleyen diğer otonom refleksler, kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

ORGANLARIN SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİSTEMLER TARAFINDAN BAZI DURUMLARDA SINIRLI, DİĞER BAZI DURUMLARDA DA KİTLESEL UYARIMI

Sempatik Sistem Bazen Kitlesel Boşalımla Yanıt Verir. Bazı durumlarda sempatik sinir sisteminin neredeyse bütünü birlikte bir birim gibi boşalım (deşarj) yapar ve bu ilginç durum *kitlesel boşalım* olarak adlandırılır. Bu, sıklıkla hipotalamusun, dehşet, korku veya şiddetli ağrı ile etkinleşmesi durumunda görülür. Sonuç, kısaca tartışacağımız gibi, *alarm* ya da *stres yanıtı* adı verilen, bütün vücuda yayılan bir tepki durumudur.

Diğer durumlarda sempatik etkinleşme, sistemin izole bölümlerinde ortaya çıkar. Önemli örnekler şöyle sıralanabilir:

1. Isı düzenlenmesi sürecinde, sempatiklerle inerve edilen diğer organları etkilemeden, sempatikler terlemeyi ve derideki kan akımını denetlerler.
2. Birçok "lokal refleksler'e katılan duysal aferent lifler, periferik sinirlerle merkeze, sempatik gangliyonlara ve medulla spinalise doğru giderler ve ileri derecede lokalize olmuş refleks yanıtlara neden olurlar. Örneğin, bir deri bölgesinin ısıtılması bölgesel vazodilatasyona ve bölgesel terlemeye neden olurken, soğutulması zıt etkiler doğurur.
3. Sindirim yollarının işlevlerini denetleyen pek çok sempatik reflekse ait sinir yolları medulla spinalise bile girmez; devresini yalnızca paravertebral gangliyonlardan tamamlar. Sempatik sinirlerle tekrar bağırsaklara dönen refleksin eferent kolu bağırsağın motor veya salgılama etkinliğini denetler.

Parasempatik Sistem Genellikle Özgün Lokal Yanıtlara Neden Olur. Parasempatik sistemin denetim işlevi genellikle büyük ölçüde spesifiktir. Örneğin, parasempatik kardiyovasküler refleks genellikle sadece kalbi etkileyerek, kalp hızını artırır ya da azaltır. Bunun gibi, diğer parasempatik refleksler başlıca ağızdaki bezlerde salgılamaya yol açarken, diğer bazı durumlarda mide bezlerinde salgılamaya neden olurlar. Son olarak, dışkılama refleksinin bağırsağın diğer bölümlerine büyük oranda bir etkisi yoktur.

Ancak, birbiriyle yakın ilişkisi olan parasempatik işlevler arasında bağlantı vardır. Örneğin, tükürük salgısı mide salgısından bağımsız olarak ortaya çıkabilir ama, çoğu kez birlikte gerçekleşir ve sıklıkla pankreas salgısı da aynı zamanda görülür. Bunun yanında, dışkılama refleksi çoğu kez işeme refleksini de başlatır, sonuçta idrar torbası ve rektum eşzamanlı olarak boşalır. Bunun tersi de olabilir, işeme refleksi, dışkılama refleksinin başlamasına yardım edebilir.

SEMPATİK SİNİR SİSTEMİNİN "ALARM" VEYA "STRES" YANITI

Sempatik sinir sisteminin büyük bölümünde aynı anda *kitlesel boşalımın* olması sırasında, bu aksiyon vücudun şiddetli kas etkinliği yapabilme yetisini birçok yoldan artırır. Bunlar şöyle özetlenebilir:

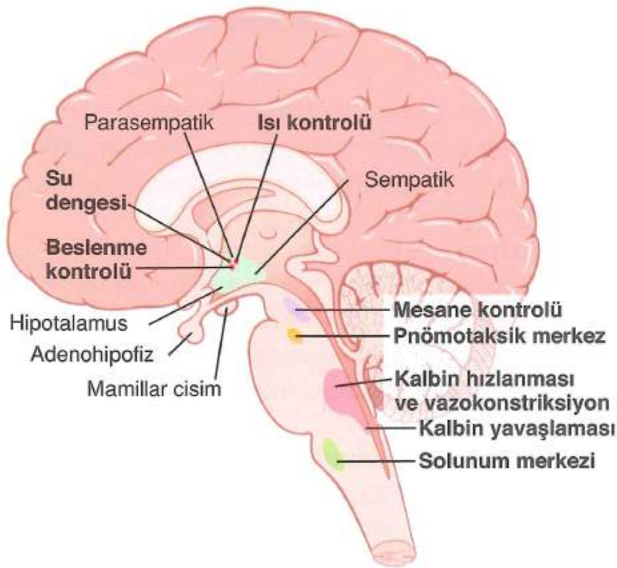
1. Arteryel kan basıncının artması
2. Etkin olan kaslarda kan akımı artarken, hızlı motor etkinlik için gereksinim duyulmayan böbrekler ve gastrointestinal sistemde kan akımının azalması
3. Tüm vücutta hücresel metabolizma hızının artması
4. Kan glikoz konsantrasyonunun artması
5. Kasta ve karaciğerde glikolizin artması
6. Kas gücünün artması
7. Mental aktivitenin artması
8. Kan koagülasyon hızının artması

Bütün bu etkilerin toplamı sonucunda kişi başka türlü mümkün olamayacak, güçlü bir fiziksel etkinlik gösterebilir. Genellikle sempatik sistem *mental veya fiziksel stresle* uyarıldığından bu sistemin amacının stres durumlarında vücuda fazladan bir etkinlik sağlamak olduğu söylenebilir. Bu durum sempatik *stres yanıtı* olarak adlandırılır.

Sempatik sistem özellikle birçok duygusal durumda kuvvetle etkinlenir. Örneğin, genellikle hipotalamusun uyarımından kaynaklanan öfke durumlarında, sinyaller aşağıya doğru beyin sapı retiküler formasyonu üzerinden omuriliğe iletilerek, yaygın sempatik deşarjların oluşmasına neden olur ve yukarıda sıralanan sempatik süreçler hızla ortaya çıkar. Bu durum, sempatik *alarm yanıtı* olarak ve aynı zamanda *savaş ya da kaç yanıtı* olarak da adlandırılır. Çünkü bu koşullarda hayvan yerinde kalıp kavga etmeye veya kaçmaya karar verir. Her iki durumda da sempatik alarm yanıtı, hayvanın bundan sonraki aktivitelerinin daha güçlü olmasını sağlar.

OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN MEDULLA OBLONGATA, PONS VE MEZENSEFALON TARAFINDAN DENETLENMESİ

Beyin sapının retiküler maddesinde, medulla, pons ve mezensefalonun solitar traktusu boyunca ve birçok özel çekirdekte bulunan çok sayıda nöron alanı (**Şekil 61-5**) arteryel basınç, kalp hızı, gastrointestinal kanal bezlerinin salgıları, gastrointestinal kanalın peristaltik hareketleri ve mesanenin kasılma derecesi gibi farklı otonom işlevleri denetler. Bunların denetim mekanizmaları, ilgili konularda ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Aynı şekilde *beyin sapının denetlediği pekçok önemli değişkene arteryel basınç, kalp hızı ve solunum hızı* dahildir. Gerçekten, beyin sapının orta pons düzeyinin üstünden kesilmesi arteryel basıncın temel denetimini normal seyrinde bırakırken, daha yük-



Şekil 61-5. Beyin sapında ve hipotalamustaki otonom kontrol alanları.

sek sinirsel merkezlerin, özellikle hipotalamusun kan basıncını değiştirme etkisini engeller. Diğer yandan, medullanın hemen altından yapılan enine kesi, arteryel basıncı normalin yarı değerinin altına düşürür.

Bölüm 42'de belirtildiği gibi, beyin sapındaki kardiyovasküler düzenleyici merkezlerle yakından ilişkili olarak, solunumun düzenlenmesini sağlayan medulla ve pons merkezleri bulunmaktadır. Solunum düzenlenmesi otonom bir işlev sayılmamakla birlikte, vücudun *istemsiz* bir işlevidir.

Beyin Sapı Otonom Merkezlerinin Daha Yüksek Bölgelerden Denetimi. Hipotalamus ve hatta ön beyinden (serebrum) gelen sinyaller beyin sapındaki hemen hemen bütün otonom denetim merkezlerinin etkinliklerini değiştirebilir. Örneğin, hipotalamusun uygun alanlarının uyarımı, medullada kardiyovasküler sistemle ilgili denetim merkezlerini, arteryel basıncı normalin iki katına çıkarmaya yetecek kadar etkinleştirir. Benzer şekilde, diğer hipotalamik merkezler vücut sıcaklığı, tükürük salgılanmasının ve sindirim etkinliğinin azalması veya artması ya da mesanenin boşalması gibi etkinlikleri denetler. Bu nedenle, beyin sapındaki otonom merkezler, özellikle hipotalamus, beynin daha üst seviyelerinde başlayan denetim etkinlikleri için bir ara istasyon işlevi yapar.

Davranışsal yanıtlarımızın bir çoğunun (1) hipotalamus, (2) beyin sapı retiküler alanları ve (3) otonom sinir sistemi aracılığıyla oluştuğuna Bölüm 59 ve 60'da işaret edilmişti. Gerçekten de, beynin üst merkezleri tüm otonom sinir sistemi veya bir kısmının işlevlerini etkileyebilir. Bu etki, mide ve duodenumun peptik ülseri, kabızlık, kalp çarpıntısı ve hatta kalp krizi gibi otonom sinir sisteminden kaynaklanan çeşitli hastalıklara neden olabilecek kadar güçlü olabilir.

Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi

Adrenerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar-Sempatomimetik İlaçlar

Yukarıdaki tartışmalardan anlaşıldığı gibi, noradrenalinin damar içi enjeksiyonu, bütün vücutta sempatik uyarımın yarattığı etkilerin aynısının ortaya çıkmasına neden olur. Bundan dolayı noradrenalin, *sempatomimetik* veya *adrenerjik ilaç* olarak adlandırılır. *Adrenalin* ve *metoksamin*, -ve daha birçokları- sempatomimetik ilaçlardır. Bunlar, farklı sempatik efektör organları uyarma dereceleri ve etki süreleri bakımından birbirlerinden ayrılırlar. Noradrenalin ve adrenalin 1-2 dakika kadar kısa süreli etki gösterirken, yaygın olarak kullanılan diğer sempatomimetik ilaçların etki süresi 30 dakika ile 2 saat arasındadır.

Özgül adrenerjik reseptörleri uyarıp diğerlerini uyarmayan *fenilefrin* (alfa reseptörler), *izoproterenol* (beta reseptörler) ve *albuterol* (sadece $beta_2$ reseptörler) önemli ilaçlardır.

Sinir Uçlarından Noradrenalin Serbestlenmesine Neden Olan İlaçlar. Bir kısım ilaçlar, doğrudan adrenerjik efektör organları uyarmak yerine dolaylı bir sempatomimetik etkiye sahiptirler. Bunlara *efedrin, tiramin ve amfetamin* dahildir. Bunlar sempatik sinir uçlarındaki depo veziküllerden noradrenalin serbestlenmesi yoluyla etki ederler. Serbestlenen noradrenalin de sempatik etkiler doğurur.

Adrenerjik Etkinliği Engelleyen İlaçlar. Adrenerjik etkinlik aşağıdaki süreçlerin pek çok noktasında engellenebilir:

1. Noradrenalinin sempatik sinir uçlarında depolanması ve sentezi önlenebilir. Bu etkiye sahip en iyi bilinen ilaç *rezerpin*dir.
2. Noradrenalinin sempatik sinir uçlarından serbestlenmesi engellenebilir. Bu etki *guanetidin* ile sağlanır.
3. Sempatik *alfa* reseptörler engellenebilir. İki ilaç, $alfa_1$ ve $alfa_2$ adrenerjik reseptörleri engelleyebilir. Bunlar *fenoksibenzamin ve fentolamin* dir. Seçici $alfa_1$ adrenerjik engelleyicilere *prozasin ve terozasin* dahildir. Diğer yandan *yohimbin* $alfa_2$ reseptörleri engeller.
4. Sempatik *beta* reseptörler engellenebilir. *Propranolol*, $beta_1$ ve $beta_2$ reseptörleri engelleyen bir ilaçtır. Sadece $beta_1$ reseptörlerini engelleyen ilaçlar ise *atenolol, nebivolol, ve metoprolol*'dur.
5. Sempatik etkinlik, otonom gangliyonlarda sinir impulslarının iletisini baskılayan ilaçlarla da engellenebilir. Bunlar daha sonraki bir bölümde tartışılmıştır. Hem sempatik hem de parasempatik iletiyi gangliyonlarda baskılayan en önemli ilaç ise *heksametonyum*'dur.

Kolinerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar

Parasempatomimetik İlaçlar (Kolinerjik İlaçlar). Damar içine enjekte edilen asetilkolin, parasempatik uyarımın tüm vücutta yarattığı etkilerin tamamen aynısına neden olmaz, çünkü asetilkolin tüm efektör organlara ulaşmadan önce kolinesterazın etkisiyle kan ve vücut sıvılarında yıkıma uğrar. Ancak hızlı yıkıma uğramayan diğer

ilaçların bir kısmı tipik parasempatik etkiler oluştururlar ve bunlar *parasempatomimetik ilaçlar* olarak adlandırılır.

Yaygın olarak kullanılan iki parasempatomimetik ilaç *pilokarpin* ve *metakolin* dir. Bunlar kolinerjik reseptörlerin muskarinik tipleri üzerine doğrudan etkilidirler.

Parasempatikleri Güçlendirici Etkili İlaçlar-Antikolinesteraz İlaçlar. Bazı ilaçlar parasempatik efektör organlara doğrudan etkili değildir; ancak parasempatik sinir uçlarından doğal olarak salgılanan asetilkolinin etkisini artırırlar. Bunlar Bölüm 7'de tartışılan sinir-kas kavşağında asetilkolin etkisini güçlendiren ilaçlardır. Bunlara *neostigmin, piridostigmin ve ambenonyum* dahildir. Bu ilaçlar asetilkolinesterazı baskılarlar; böylece parasempatik *sinir uçlarından salgılanan asetilkolinin hızla yıkıma uğraması* önlenmiş olur. Sonuç olarak, efektör organlara etki eden asetilkolin miktarı ve etkinlik derecesi ardışık uyanlarla giderek artar.

Efektör Organlarda Kolinerjik Etkinliği Engelleyen İlaçlar-Antimuskarinik İlaçlar. *Atropin* ve *homatropin, skopolamin* gibi atropin benzeri ilaçlar, *kolinerjik efektör organların muskarinik tipleri üzerine asetilkolinin etkisini baskılar.* Bu ilaçlar asetilkolinin, postgangliyonik nöronlar veya iskelet kasları üzerindeki nikotinik etkisini *değiştirmezler.*

Sempatik ve Parasempatik Postgangliyonik Nöronları Baskılayan veya Uyaran ilaçlar

Otonom Postgangliyonik Nöronları Uyaran İlaçlar. Hem parasempatik hem de sempatik sinir sisteminde pregangliyonik sinir uçlarından asetilkolin salgılanır ve salgılanan bu asetilkolin postgangliyonik nöronları uyarır. Bu nedenle, enjekte edilen asetilkolin her iki sistemin postgangliyonik nöronlarını uyararak vücutta aynı anda hem sempatik, hem de parasempatik etkiler oluşturur.

Tüm postgangliyonik nöronların zarları *nikotinik tipte asetilkolin reseptörü* içerdiğinden *nikotin* de asetilkolin gibi bu nöronları uyaran bir ilaçtır. Dolayısıyla, postgangiyonik nöronları uyararak otonom etkiler doğuran ilaçlar *nikotinik ilaçlar* olarak adlandırılır. *Metakolin* gibi bazı ilaçların, hem nikotinik hem de muskarinik etkileri vardır; ancak *pilokarpin'in* yalnızca muskarinik etkisi vardır.

Nikotin, sempatik ve parasempatik postgangliyonik nöronların her ikisini aynı zamanda uyarır. Sonuçta abdominal organlarda ve ekstremitelerde vazokonstriksiyon yapan şiddetli sempatik etkiler, sindirim etkinliğinin artması ve bazen de kalp yavaşlaması gibi parasempatik etkiler aynı anda oluşur.

Gangliyondan Geçişi Engelleyen İlaçlar. Birçok önemli ilaç, uyarıların pregangliyonik nöronlardan postgangliyonik nöronlara iletisini engeller. Bunlar arasında *tetraetil amonyum iyonu, heksametonyum iyonu* ve *pentolinyum* yer alır. Bunlar hem sempatik hem de parasempatik sistemdeki postgangliyonik nöronların asetilkolin ile uyarımını eşzamanlı olarak durdurur. Bu ilaçlar sıklıkla sempatik, seyrek olarak da parasempatik etkinliği durdurmak için kullanılır. Çünkü sempatik engellemeye bağlı etkiler, genellikle parasempatik engellemeye bağlı etkileri baskılamaktadır. Gangliyon geçişini durduran ilaçlar özellikle hipertansiyonlu hastalarda arteryel basıncı hızla düşürür; ancak etkilerinin denetimi kolay olmadığı için bu amaçla kullanılmaya pek uygun değildirler.

Kaynaklar

Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 9:399, 1929.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. Trends Pharmacol Sci 25:317, 2004.

DiBona GF: Sympathetic nervous system and hypertension. Hypertension 61:556, 2013.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 56:331, 2004.

Florea VG, Cohn JN: The autonomic nervous system and heart failure. Circ Res 114:1815, 2014.

Goldstein DS, Sharabi Y: Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. Circulation 119:139, 2009.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7:335, 2006.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G, et al: C1 neurons: the body's EMTs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R187, 2013.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285(23):17271, 2010.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. Physiol Rev 89:535, 2009.

Lohmeier TE, Iliescu R: Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. J Appl Physiol 113:1652, 2012.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

Malpas SC: Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. Physiol Rev 90:513, 2010.

Mancia G, Grassi G: The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res 114:1804, 2014.

Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79:855, 1999.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 10:397, 2009.

Beyin Kan Akımı, Beyin-Omurilik Sıvısı ve Beyin Metabolizması

Buraya kadar beyin işlevlerini beyin kan akımı, metabolizması ve sıvılarından bağımsız olduğunu varsayarak tartıştık. Oysa bunlardan herhangi birinin bozukluğu, beyin işlevlerini ciddi olarak etkilediğinden bu varsayım doğru olmaktan uzaktır. Örneğin, beyin kan akımının tamamen durdurulması 5-10 saniye içerisinde bilinçsizliğe neden olur. Çünkü beyin hücrelerine oksijenin iletilememesi sonucunda, bu hücrelerdeki metabolizma neredeyse durur. Diğer yandan, daha uzun bir zaman ölçeğinde, serebrospinal sıvının bileşimi ya da basıncı ile ilgili bozukluklar, beyin işlevleri üzerinde aynı derecede ciddi etkilere sahip olabilir.

BEYİN KAN AKIMI

Beyin kan akımı, beyin tabanında *Willis halkasını* yapmak üzere birleşmiş iki karotid ve iki vertebral arterden oluşan dört büyük arterle sağlanır. Willis halkasından çıkan arterler beyin yüzeyi boyunca seyrederler ve pial arter dallarını verirler, bunlarda *delici arter ve arteriyoller* denilen daha küçük damarlara dallanırlar (**Şekil 62-1**). Delici damarlar beyin dokusundan *Virchow-Robin boşlukları* olarak adlandırılan subaraknoid boşluğun genişlemesi sayesinde hafifçe ayrılırlar. Delici damarlar beyin içine gömülerek önce beyin içi arter dallarını verirler, bunlar sonunda kan ve dokular arasındaki oksijen, besinler, karbondioksit ve metabolik ürünlerin değiştirildiği kapiller dallara ayrılırlar.

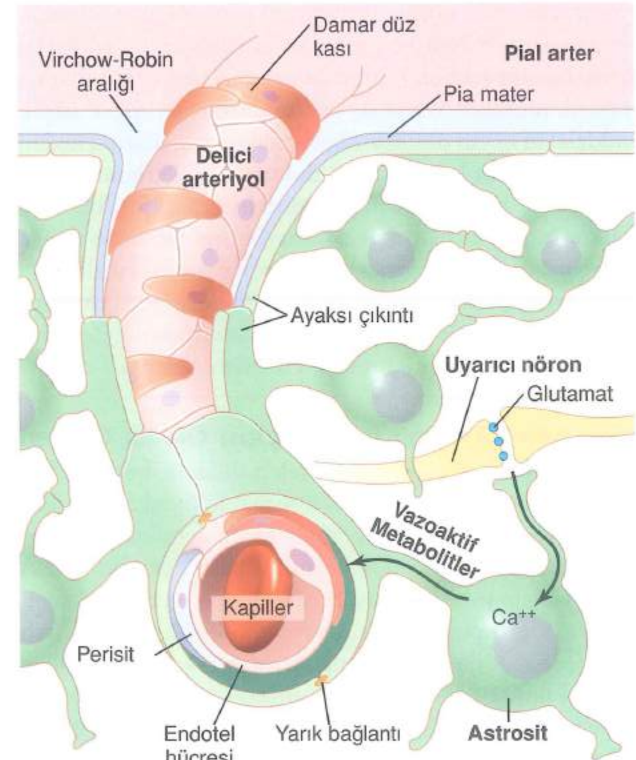
BEYİN KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ

Yetişkin bir bireyin beyin dokusu içinden geçen normal kan akımı, her 100 gram beyin dokusu için ortalama dakikada 50-65 mililitredir. Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dakikadır. Böylece beyin, vücut ağırlığının yaklaşık sadece %2'sini içerdiği halde dinlenme sırasındaki kalp debisinin %15'ini alır.

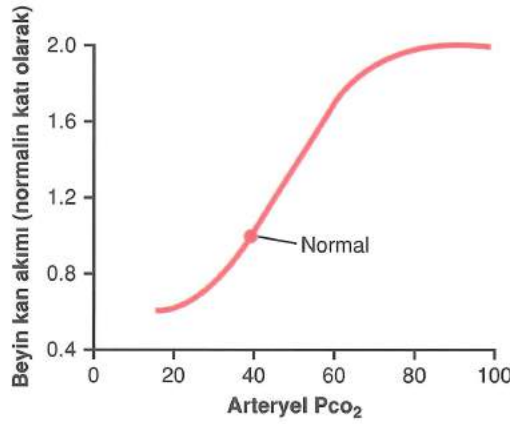
Diğer birçok dokuda olduğu gibi, beyin kan akımı doku metabolizması ile büyük ölçüde ilgilidir. Birkaç metabolik faktörün beyin akımı düzenlenmesine katkıda bulunduğuna inanılır. Bunlar; (1) karbondioksit konsantrasyonu, (2) hidrojen iyon konsantrasyonu, (3) oksijen konsantrasyonu, (4) bölgesel kan akımı ile nöronal aktiviteyi eşleştiren, nöronal hücre olmayan özelleşmiş *Astrositler* tarafından serbestlenen maddelerdir.

Aşırı Karbondioksit ya da Hidrojen İyon Konsantrasyonları Beyin Kan Akımını Arttırır. Beyni perfüze eden arteryel kandaki karbondioksit konsantrasyonunda meydana gelen bir artış, beyin kan akımını büyük ölçüde artırır. Arteryel kısmi karbondioksit basıncı (Pco_2)'deki %70'lik bir artışın, beyin kan akımını yaklaşık iki kat artırdığı **Şekil 62-2**'de gösterilmiştir.

Karbondioksidin, önce vücut sıvılarındaki su ile birleşerek karbonik aside dönüşmesi ve daha sonra hidrojen



Şekil 62-1. Beyin kan damarlarının yapısı ve astrositler tarafından kan akımı düzenlenmesi ile ilgili potansiyel mekanizma. Pial arterler sınırlayıcı glialar üzerinde uzanırlar ve delici arterler astrositin ayaksı çıkıntılarıyla sarılmışlardır. Astrositlerin yine sinapslarla yakın ilişkili olan ince çıkıntılara sahip olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 62-2. Arteryel Pco_2 ve beyin kan akımı arasındaki ilişki.

iyonlarına ayrışmasının, beyin kan akımını artırdığına inanılmaktadır. Hidrojen iyonları da beyin damarlarının vazodilatasyonuna neden olur. Bu dilatasyon, hidrojen iyon konsantrasyonundaki artışla neredeyse doğrudan orantılıdır ve kan akım sınırını normalin iki katına çıkarır.

Beyin dokusunun asiditesini ve böylece hidrojen iyon konsantrasyonunu artıran diğer maddeler de benzer şekilde beyin kan akımını artıracaktır. Bu maddeler, laktik asit, pirüvik asit ve doku metabolizması sırasında oluşan diğer asidik maddelerdir.

Karbondioksit ve Hidrojen İyonlarının Beyin Kan Akımının Kontrolündeki Önemi. Artmış hidrojen iyon konsantrasyonu, nöron aktivitesini geniş ölçüde baskılar. Bunun yanında hidrojen iyon konsantrasyonundaki artış beyin dokusu kan akımında da artışa sebep olur ki bu da sırasıyla hidrojen iyonları, karbondioksit ve diğer asidik maddelerin beyin dokusundan uzaklaştırılmalarına neden olur. Karbondioksitin kaybı dokulardan karbonik asidi uzaklaştırır; bu faaliyet diğer asitlerin uzaklaştırılması ile birlikte hidrojen iyon konsantrasyonunu normale doğru geriletir. Böylece bu mekanizma, beyin sıvılarındaki hidrojen iyon konsantrasyonunu sabit değerde tutmaya yardım eder ve dolayısıyla nöron aktivitesinin de sabit düzeyde normal olarak devam etmesine yardımcı olur.

Beyin Kan Akımının Düzenleyicisi Olarak Oksijen Yetersizliği. Aşırı beyin aktiviteleri dışında, beyin dokusunun oksijen kullanımı dar sınırlar içindedir. Her 100 gram beyin dokusu için gerekli oksijen miktarı hemen hemen tam olarak 3,5 (± 0,2) mililitredir. Eğer, beyin kan akımı herhangi bir anda yetersiz olur ve gerekli oksijen miktarı sağlanamazsa, bu oksijen eksikliği çok hızlı biçimde vazodilatasyon yaparak beyin kan akımını ve beyin dokularına oksijen taşınmasını normal sınırlara yaklaştırır. Beyindeki bu bölgesel kan akımı düzenleme mekanizması, neredeyse tam olarak koronerler, iskelet kası ve vücudun birçok dolaşım alanlarındaki mekanizmalara benzer.

Deneyler, beyin *doku* kısmi oksijen basıncının (PO_2) yaklaşık 30 mm Hg'nin altına düşmesi durumunda (normal değer 35 ile 40 mm Hg arasındadır), beyin kan akımının hızla artmaya başladığını göstermiştir. Özellikle PO_2'nin 20 mm Hg altındaki düzeylerinde beyin işlevleri bozulduğu için, kan akımındaki bu artış çok yararlıdır. Bu düşük PO_2 seviyelerinde koma durumu bile gerçekleşebilir. Bu nedenle beyin kan akımının bölgesel olarak düzenlenmesine katkı sağlayan oksijen mekanizması, beyin nöron aktivitesinde azalmaya ve bununla bağlantılı mental yeteneğin bozulmasına karşı önemli koruyucu bir yanıttır.

Beyin Kan Akımının Düzenleyicileri Olarak Astrositlerden Serbestleyen Maddeler. Giderek artan bulgular, nöron aktivitesi ve beyin kan akımı arasındaki yakın ilişkinin, kısmen merkezi sinir sistemindeki kan damarlarını çevreleyen *astrositlerden (astroglial hücreler* olarak da bilinir) serbestleyen maddelere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Astrositler besin sağlamanın yanında, nöronları koruyan ve destekleyen yıldız şeklinde *nöron olmayan hücrelerdir.* Astrositler nörovasküler iletişim için potansiyel bir mekanizma sağlayan, kan damarlarını kuşatan ve nöronlarla bağlantı yapan çok sayıda uzantıları vardır. Gri madde astrositleri *(protoplazmik astrositler),* damar duvarına sıkıca yapışmış büyük *ayaksı çıkıntılar* ve çoğu sinapsı örten ince çıkıntılar oluştururlar (**Şekil 62-1**).

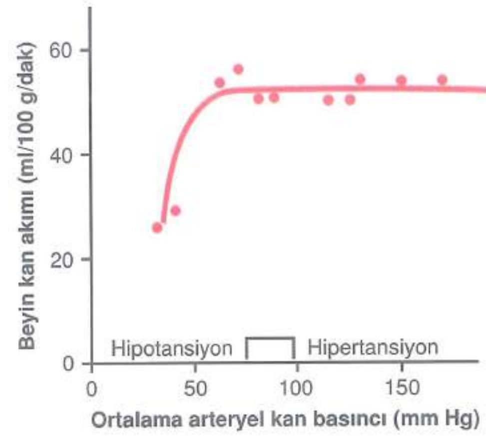
Deneysel çalışmalar, uyarıcı glutaminerjik nöronların elektriksel olarak uyarılmasının, astrositlerin ayak çıkıntısındaki hücreiçi kalsiyum iyon konsantrasyonunda artışa ve yakın arteryollerin vazodilatasyonuna yol açtığını göstermiştir. Ek çalışmalar bu vazodilatasyona, astrositlerden serbestleyen birkaç vazoaktif metabolitin aracılık yaptığını düşündürmektedir. Kesin mediyatörler hala belirsiz olmakla beraber nitrik oksit, araşidonik asidin metabolizma ürünleri, potasyum iyonları, adenozin ve komşu eksitatör nöronların uyarılmasına cevap olarak astrositler tarafından oluşturulan diğer maddelerin, bölgesel vazodilatasyona önemli ölçüde aracılık edebilecekleri öne sürülmektedir.

Beyin Kan Akımının Ölçümü ve Akım Üzerine Beyin Aktivitesinin Etkisi. İnsan beyin korteksinde izole 256 kadar segmentte aynı anda kan akımını kaydeden bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde genellikle *ksenon gibi radyoaktif bir madde karotis arteri içine enjekte edilir. Daha sonra her korteks segmentinin radyoaktivitesi, radyoaktif madde beyin dokusu içinden geçerken kaydedilir. Bu işlemde 256 küçük radyoaktif sintilasyon dedektörü korteksin yüzeyine yapıştırılır.* Her doku segmentinde radyoaktivitenin yükselme ve azalma hızı, segment içindeki kan akım hızının kesin bir ölçüsüdür.

Bu teknik kullanılarak, beynin her segmentindeki kan akımının, yerel nöron aktivitesindeki değişikliklere yanıt olarak saniyeler içinde %100 ile %150 kadar yüksek bir oranda değiştiği bulunmuştur. Örneğin elin basitçe yumruk yapılması, beynin motor korteks kan akımında hemen bir artışa neden olur. Bir kitabı okumak, oksipital korteksin görme alanlarında ve temporal korteksin lisan algılama alanlarında kan akımını artırır. Bu ölçüm işlemi, her epileptik atağın odak noktasında kan akımının akut olarak artması nedeniyle epileptik atağın kaynağının belirlenmesinde de kullanılabilir.



Şekil 62-3. Bir kedinin gözlerine ışık yansıtıldığında beynin oksipital bölgelerindeki kan akımında meydana gelen artış.



Şekil 62-4. Farklı bireylerde hipotansif düzeyden hipertansif düzeye kadar olan ortalama arteryel basınçtaki farklılıkların, beyin kan akımı üzerine etkisi. *(Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959'dan modifiye edilmiştir.)*

Şekil 62-3, beyin kan akımı üzerine yerel nöron aktivitesinin etkisini göstermektedir. Kedinin gözlerine 0,5 dakika şiddetli bir ışık uygulandığında, kedinin oksipital kan akımında tipik bir artışın olduğu görülür.

Beynin farklı alanlarındaki nöronal aktivite ve kan akımı *fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG)* kullanılarak da belirlenebilir. Bu metot kandaki oksijen-zengin (oksihemoglobin) ve oksijen-fakir (deoksihemoglobin) hemoglobinin manyetik alan altında farklı davranması gözlemine dayanır. *Deoksihemoglobin paramanyetik* bir moleküldür (yani, dışarıdan uygulanan manyetik alanla çekilebilir), Oysa, *Oksihemoglobin diyamanyetik*'tir (yani, manyetik alan tarafından itilir). Deoksihemoglobinin kan damarındaki varlığı kan damarı ve çevre dokularda manyetik rezonans (MR) proton sinyalinde ölçülebilir değişikliğe sebep olur. fMRG'dan alınan kan oksijen düzeyine bağlı (blood oxygen-level dependent) (BOLD) sinyaller, değerlendirilmekte olan beyin dokusunun özgül bir üç boyutlu alanı (voxel) içindeki toplam deoksihemoglobin miktarına bağlıdır; bu, diğer yandan beyin dokusunda ölçüm yapılan özgül alandaki kan akımı, kan hacmi ve oksijen tüketim oranından da etkilenir. Bu sebeple, BOLD fMRI bölgesel kan akımı hakkında sadece dolaylı tahmin sağlar. Buna rağmen, belli bir zihinsel süreçte hangi beyin bölgelerinin etkinlik gösterdiğini ortaya koyan haritalar üretmek için kullanılabilir.

Bölgesel kan akımının daha kantitatif değerlendirmesini sağlamak için *Arteryel Spin Etiketleme (ASL)* olarak adlandırılan alternatif bir MRI yöntemi kullanılabilir. ASL arteryel kan beynin farklı alanlarına ulaşmadan önce MR sinyallerinin manipüle edilmesi ilkesiyle çalışır. Farklı manüplasyon uygulanan iki görüntüden arteryel kan dışında kalan doku kaynaklı statik proton sinyalinin çıkarılması ile sadece arteryel kan akımından elde edilen sinyallerin kalması sağlanır. ASL ve BOLD görüntülemenin bir arada kullanımı bölgesel kan akımı ve nöronal fonksiyonların eş zamanlı değerlendirilmesini sağlayabilir.

Beyin Kan Akımı Otoregülasyonu Beyni Arteryel Basınç Değişikliği Dalgalanmalarından Korur. Normal günlük aktiviteler sırasında arteryel kan basıncı, heyecan ya da ağır aktivite durumlarında yüksek düzeylere çıkarak, uyku sırasında ise düşük düzeylere inerek büyük ölçüde dalgalanabilir. Bununla beraber beyin kan akımı, 60 ile 140 mm Hg arteryel basınç sınırları arasında son derece iyi bir şekilde "otoregülasyonla" düzenlenir. Yani beyin kan akımında anlamlı bir değişme olmaksızın ortalama arteryel basınç, aniden 60 mm Hg'ye azaltılabilir ya da 140 mm Hg'ye kadar artırılabilir. Ek olarak, hipertansiyonlu kişilerde beyin kan akımının otoregülasyonu, ortalama arteryel basınç 160 ile 180 mm Hg'ye yükseldiği zaman bile sürdürülür. **Şekil 62-4**, hem normal kan basıncına sahip bireylerde, hem de hipertansif ve hipotansif hastalarda ölçülmüş beyin kan akımlarını göstermektedir. Beyin kan akımının, ortalama kan basıncı 60 ile 180 mmHg sınırları arasında çok düzgün bir şekilde sabit kaldığına dikkat ediniz. Ancak eğer arteryel basınç, 60 mm Hg'nin altına düşerse beyin kan akımında ciddi azalma olur.

Beyin Kan Akımının Kontrolünde Sempatik Sinir Sisteminin Rolü. Beyin dolaşım sistemi, beyin arterleriyle birlikte boyundaki süperiyor servikal sempatik gangliyondan yukarı doğru çıkan güçlü bir sempatik inervasyona sahiptir. Bu inervasyon, hem büyük beyin arterlerinin hem de beyin dokusunun içine giren arterlerin inervasyonunu sağlar. Bununla beraber sempatik sinirlerin kesilmesi ya da orta şiddette uyarılması, genellikle küçük bir değişime neden olur. Çünkü kan akımı otoregülasyon mekanizması, sinirsel etkinliğe baskın gelebilir.

Ortalama arteryel basınç ağır egzersiz ya da diğer aşırı dolaşım aktiviteleri sırasında aniden olağanüstü bir düzeye yükseldiğinde, sempatik sinir sistemi yüksek basıncın daha küçük kan damarlarına ulaşmasını önlemek için genellikle büyük ve orta boy beyin arterlerini daraltır. Bu durum beyin içi kanamaları önlemede önemlidir; böylece "inme" oluşumunu önlemek için koruyucu işlev de görmüş olur.

BEYİN MİKRODOLAŞIMI

Vücudun hemen diğer bütün dokularında olduğu gibi, beyinde de metabolik gereksinimin en yüksek olduğu bölgelerde kılcal damarlanma en zengin durumdadır. Nöron hücre gövdelerinin yer aldığı beyin gri maddesinin toplam metabolik hızı, beyaz maddenin yaklaşık dört katı daha fazladır; paralel olarak kapiller sayısı ve kan akım hızı da gri maddede yaklaşık dört kez fazladır.

Beyin kapillerlerinin önemli bir yapısal özelliği, bu kapillerlerin vücudun diğer herhangi bir dokusundaki kapillerlere göre çok daha az geçirgen olmalarıdır. Bunun en önemli nedeni kapillerlerin, her taraftan "gliyal ayaklarla" desteklenmiş olmasıdır. Gliyal hücrelerin (örneğin, astrogliyal hücreler) bu küçük uzantıları, tüm kapiller yüzeyi destekleyerek yüksek kan basıncı koşullarında fiziksel destek sağlayarak kapillerleri aşırı gerilmelerden korur.

Beyin kapillerlerine öncülük eden küçük arteriyollerin duvarları, yüksek kan basıncına sahip kişilerde fazlaca kalınlaşmıştır ve bu arteriyoller, kapillerlere yüksek basınç geçişini önlemek için sürekli daralmış durumda tutulurlar. Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi beyin içine sıvı sızmasına karşı koruyucu görev yapan bu sistemler bozulduğunda, hızlı bir şekilde koma ve ölüme yol açabilen ciddi beyin ödemleri ortaya çıkar.

Beyin Kan Damarları Tıkandığında Serebral "İnme" Oluşur

Hemen hemen tüm yaşlı kişilerde küçük beyin arterlerinin bir bölümünde tıkanma görülür. Bu kişilerin %10'unda "inme" adı verilen ve beyin işlevlerinin ciddi şekilde bozulmasına neden olan boyutta bir tıkanma gerçekleşir.

İnmeler, çoğunlukla beyni besleyen arterlerin birinde ya da daha fazlasında meydana gelen aterosklerotik plaklar nedeniyle ortaya çıkar. Bu plaklar kanın pıhtılaşma mekanizmasını etkinleştirebilirler, oluşan pıhtı arterde kan akımını tıkar. Böylelikle, yerel bir alanda beyin işlevinin ani kaybına yol açmış olurlar.

İnme gelişen kişilerin 1/4'ünde kan basıncı yüksekliği nedeniyle damarlardan birinin patlaması söz konusudur; bunun sonucu gelişen kanama, yerel beyin dokusunu sıkıştırarak beyin fonksiyonlarını tehlikeye sokar. Bir inmenin nörolojik etkileri, beyin alanında hangi bölgenin etkilendiğine bağlıdır. İnmenin en yaygın tiplerinden birisi, bir beyin hemisferinin orta kısmını kanlandıran *orta beyin arterlerinden* birinin tıkanmasıdır. Örneğin eğer, orta beyin arteri beynin sol tarafında bloke olursa kişi, sol beyin hemisferindeki konuşmayı kavrama merkezi olan Wernicke alanının işlevini kaybetmesi sonucu tamamen bunamış gözükür. Yine, konuşmaya yönelik kelime oluşumu için gerekli olan Broca motor alanının hasarından dolayı konuşma yeteneğinden yoksun olabilir. Ek olarak sol hemisferdeki nöral motor kontrol alanlarının işlev yapamaması durumunda, vücudun karşı tarafındaki kasların çoğunda spastik tip bir felç gelişebilir.

Benzer şekilde bir *posteriyor beyin arterinin* blokajı, aynı taraftaki hemisferin oksipital kutbunda infarktüse ve her iki gözde retinanın inme lezyonuyla aynı taraftaki yarısında görme kaybına neden olur. Özellikle orta beyne kan sağlayan bölümlerde hasara yol açan inme, beyin ve omurilik arasında bağlantı sağlayan ana yollardaki sinir iletimini bloke edebileceği için *hem duysal hem de motor bozukluklara* neden olur.

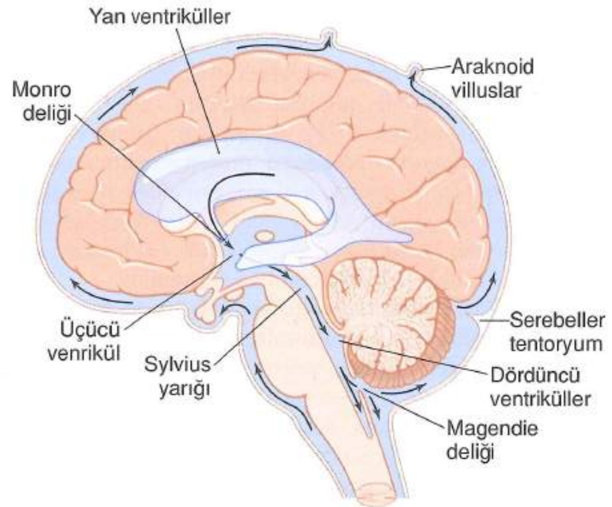
BEYİN-OMURİLİK SIVISI SİSTEMİ

Beyin ve omuriliği kapsayan tüm beyin boşluğu yaklaşık 1600 ile 1700 mililitrelik bir hacme sahiptir; bu hacmin yaklaşık 150 mililitresi *beyin-omurilik sıvısı* ile doludur; geri kalan bölümünü ise beyin ve omurilik oluşturmuştur. Bu sıvı, **Şekil 62-5**'de görüldüğü gibi *beyin ventriküllerinde, beynin dış tarafındaki sisternalarda* ve *hem beyin hem de omuriliğin çevresindeki subaraknoid boşluklarda* bulunur. Bütün bu bölmeler birbirleriyle bağlantılıdır ve sıvının basıncı şaşırtıcı şekilde sabit bir düzeyde korunur.

BEYİN-OMURİLİK SIVISININ YASTIK GÖREVİ

Beyin-omurilik sıvısının başlıca işlevi, sert bir kafatası içinde bulunan beyne yastık görevi yapmaktır. Beyin ve beyin-omurilik sıvısı yaklaşık aynı özgül ağırlığa sahiptir (sadece yaklaşık %4'lük bir fark), böylece beyin bu sıvı içerisinde basitçe yüzer. Dolayısıyla kafaya gelen bir darbe çok şiddetli değilse, tüm beyni aynı anda kafatasıyla birlikte hareket ettirir ve bu şekilde beynin hiçbir bölümü darbenin etkisiyle anlık olarak yer değiştirmez.

Karşıt Darbe. Başa çok şiddetli bir darbe geldiğinde hasar, darbenin geldiği taraftaki beyin bölümünde değil karşı tarafta gerçekleşir. "Karşıt darbe" olarak bilinen bu olayın oluş nedeni şudur: Darbe kafatasına geldiğinde, darbenin geldiği tarafta sıvının sıkışabilme yeteneği olmadığından sıvı, kafatası ile birlikte beyni aynı uyumda iter. Kafatasının ani hareketi, darbenin geldiği bölgenin karşı tarafında beynin eylemsizliğinden dolayı çok kısa bir süre içinde bir vakum alanı yaratarak beynin kafatasından

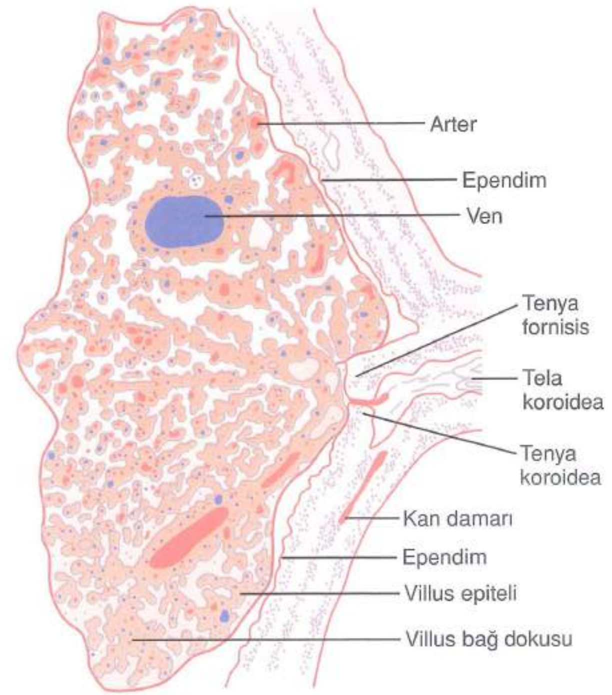


Şekil 62-5. Oklar, beyin-omurilik sıvısının yan ventriküllerdeki koroid pleksuslardan dural sinüsler içine uzanan araknoid villuslara akış yolunu göstermektedir.

uzaklaşmasına neden olur. Daha sonra darbe ile oluşan kafatasının hareketi durduğu zaman, meydana gelen vakum aniden sonlanarak beyin, kafatasının iç yüzeyine çarpar.

Boksörlerde görüldüğü gibi kafaya gelen güçlü bir darbeden sonra en çok yaralanan ve hasar gören kısımlar, beynin kafatasının tabanındaki kemik çıkıntılarla temasta olduğu frontal ve temporal lobların inferiyor yüzeyleri ve uçlarıdır. Eğer hasar, darbenin olduğu tarafta gelişirse *darbe yaralanmasından*, karşı tarafta gelişirse *karşıt darbe yaralanmasından* söz edilir.

Darbe ve karşıt darbe yaralanmaları, başa fiziksel bir darbe olmaksızın sadece başın hızla hareket etmesi ya da yavaşlamasıyla da gerçekleşebilir. Bu gibi durumlarda beyin, bir darbe yaralanmasına neden olacak şekilde kafatası duvarına ve yine karşıt darbe zedelenmesinde olduğu gibi karşı tarafa doğru hareket edebilir. Bu tip yaralanmaların, örneğin, "sarsılmış bebek sendromu" ya da bazen araç kazalarında olduğu düşünülür.



Şekil 62-6. Bir yan ventrikülde bulunan koroid pleksus.

BEYİN-OMURİLİK SIVISININ OLUŞUMU, AKIMI VE EMİLİMİ

Beyin-omurilik sıvısı günde yaklaşık 500 militrelik bir hızla oluşturulur. Bu miktar, tüm beyin-omurilik sıvı sistemindeki toplam sıvı hacminin yaklaşık üç ile dört katıdır. Bu sıvının üçte ikisi ya da daha fazlası dört ventriküldeki, özellikle de *iki yan ventriküldeki koroid pleksuslarından* salgılanır. Ek olarak sıvının belli miktarı, tüm ventriküllerin ependimal yüzeyleri ve araknoidal zarlardan, az bir miktarı ise beynin kendisi ve beyne giden damarları saran perivasküler aralıklardan kaynaklanır.

Şekil 62-5'deki oklar, *koroid pleksuslardan* kaynaklanan sıvının beyin-omurilik sıvı sistemi boyunca aktığı ana sıvı kanallarını göstermektedir. Yan ventriküllerden salgılanan sıvı önce üçüncü ventriküle geçer; sonra bu sıvıya üçüncü ventrikülden az miktar daha sıvı eklenerek *Sylvius yarığı* ile aşağıya doğru, az miktarda sıvı eklenmek üzere *dördüncü ventriküle* akar. En sonunda *iki yan Luschka* ve *orta çizgideki Magendie deliği* denilen üç küçük açıklıkla dördüncü ventrikülden çıkan sıvı, medullanın arkasında ve beyinciğin altında uzanan bir sıvı boşluğu olan *sisterna magna'ya* girer. Sisterna magna tüm beyincik ve omuriliği çevreleyen *subaraknoid aralıkla* devam eder.

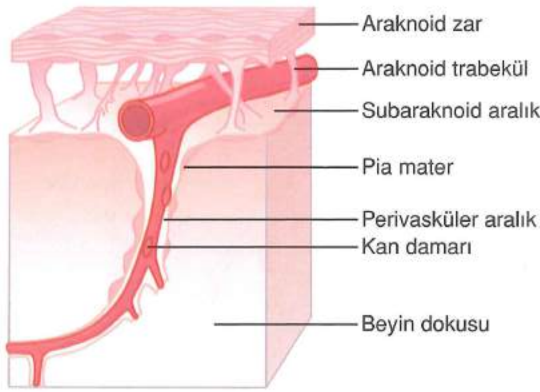
Sisterna magna, tüm beyni ve omuriliği saran subaraknoid aralıkla devam eder. Neredeyse tüm beyin-omurilik sıvısı sisterna magnadan yukarıya serebellumu saran subaraknoid boşluğa doğru akar. Sıvı buradan itibaren beynin sagital ve diğer venöz sinüslerine içerisine doğru uzanan çok sayıda *araknoid villuslar* içine akar. Böylece fazla sıvı varsa bu sıvı villusların porlarından venöz kana boşalır.

Koroid Pleksus Yoluyla Salgılama. *Koroid pleksus*, **Şekil 62-6**'daki kesitte görüldüğü gibi ince bir epitel hücre tabakası ile kaplı, kan damarlarından oluşmuş bir karnıbahar görünümündedir. Bu pleksus her iki ventrikülün temporal boynuzları, üçüncü ventrikülün posteriyor bölümü ve dördüncü ventrikülün tavanına doğru uzanır.

Sıvının koroid pleksuslar yoluyla ventriküller içine salgılanması, başlıca pleksusun dış tarafını kaplayan epitel hücrelerindeki sodyum iyonlarının aktif taşınmasına bağlıdır. Sodyum iyonları pozitif yüklerinden dolayı negatif yüklü klorür iyonlarını çektiğinden, çok miktarda klorür iyonlarını da birlikte sürüklerler. Bu iki iyon birlikte, serebrospinal sıvıda ozmotik olarak aktif sodyum klorür miktarını artırır, ki bu suyun zardan hızlıca ozmozuna sebep olur, böylece sıvının salgılanması sağlanmış olur.

Daha az önemli bir taşıma işlemi de az miktarda glikozun beyin-omurilik sıvısı içerisine, potasyum ve bikarbonat iyonlarının da beyin-omurilik sıvısından kapillerler içine taşınmasıdır. Bu nedenle, beyin-omurilik sıvısının bileşimi şu özellikleri taşır: yaklaşık plazmanınkine eşit ozmotik basınç; sodyum iyon konsantrasyonu plazmaya eşit; klorür iyonları plazmadakinden %15 daha fazla; potasyum yaklaşık %40 kadar daha az ve glikoz plazmaya göre yaklaşık %30 kadar daha azdır.

Beyin-Omurilik Sıvısının Araknoid Villuslardan Emilimi. *Araknoid villuslar,* araknoid zarın venöz sinüsler içine doğru duvarlar boyunca yaptığı parmak şeklindeki mikroskobik çıkıntılardır. Bu villus kümeleri, sinüsler



Şekil 62-7. Bir perivasküler aralığın subaraknoid boşluk içerisine drenajı. *(Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959'dan modifiye edilmiştir.)*

içine çıkıntı yaptığı görülebilen ve *araknoid granülasyonlar* adı verilen makroskobik yapıları oluştururlar. Villusları örten endotel hücre gövdelerinin (1) beyin-omurilik sıvısının, (2) çözünmüş protein moleküllerinin ve (3) hatta eritrosit ve lökosit gibi büyük partiküllerin, kısmen serbestçe venöz kana geçişlerine izin verecek büyüklükte veziküler geçiş yollarına sahip olduğu elektron mikroskobu ile gösterilmiştir.

Perivasküler Aralıklar ve Beyin-Omurilik Sıvısı. Beynin büyük arter ve venleri, beyin yüzeyinde uzanırlar; fakat bunların beyin dokusu içine giren uçları **Şekil 62-7**'de görüldüğü gibi beyni örten *pia mater* zarını da doku içine taşırlar. Pia mater, damarlara gevşek olarak tutunduğu için her bir damarla pia arasında bir boşluk, *perivasküler aralık* bulunur. Böylece perivasküler aralıklar beyne giren arter ve venleri, arteriyol ve venüller boyutuna gelinceye kadar izlerler.

Perivasküler Aralıkların Lenfatik Fonksiyonu. Vücudun başka bölümlerinde olduğu gibi, beyin kapillerlerinden de beynin interstisyel aralıklarına az miktarda protein sızar. Beyin dokusunda gerçek anlamda lenfatikler bulunmadığından beyin dokusundaki fazla protein, perivasküler aralıklar boyunca subaraknoidal boşluklara sıvıyla birlikte akarak dokuyu terkeder. Subaraknoidal boşluklara ulaşan protein, beyin-omurilik sıvısıyla birlikte hareket eder ve *araknoid villuslardan* büyük beyin venlerine emilir. Yani etkisi açısından perivasküler aralıklar gerçekte beynin özelleşmiş lenfatik sistemleridir.

Perivasküler aralıklar sıvı ve proteinleri taşımanın yanında, yabancı partikülleri de beyin dışına taşırlar. Örneğin ne zaman beyinde bir enfeksiyon olursa ölü lökositler ve diğer enfeksiyon kalıntıları, perivasküler aralıklar boyunca taşınarak uzaklaştırılır.

Beyin-Omurilik Sıvısı Basıncı

Beyin-omurilik sıvı sistemindeki normal basınç, *yatay bir konumda uzanmış olan kişide* ortalama 130 mm su (10 mm Hg) kadardır, ancak normal sağlıklı bir kişide bu basınç, 65 mm su basıncına kadar düşük ya da 195 mm su basıncına kadar yüksek olabilir.

Beyin-Omurilik Sıvı Basıncının Araknoid Villuslar Tarafından Düzenlenmesi. Beyin-omurilik sıvısının oluşum hızı hemen tamamen sabit olduğundan, sıvı oluşumundaki değişiklikler basınç kontrolünde nadiren rol oynarlar. Diğer taraftan araknoid villuslar, kanın geriye doğru ters yönde akışını engelleyerek sıvı ve içeriklerinin, venöz kana kolayca akmasını sağlayan "kapakçıklar" gibi görev yaparlar. Genelde villusların bu kapakçık işlevi sayesinde beyin-omurilik sıvı basıncı, venöz sinüslerdeki kan basıncını yaklaşık 1,5 mm Hg aştığında sıvının kana akmasına izin verilir. Eğer beyin-omurilik sıvısı basıncı yükselmeyi sürdürürse kapakçıklar daha geniş biçimde açılır. Normal koşullar altında beyin-omurilik sıvısı basıncı, beyin venöz sinüslerindeki basıncın birkaç mm Hg daha fazlasının üzerine neredeyse hiç çıkmaz.

Hastalık durumlarında villuslar, büyük partiküllü maddeler, fibrozis ya da beyin hastalıklarında beyin-omurilik sıvısı içine sızmış olan kan hücrelerinin fazlalığı nedeniyle tıkanırlar. Böyle bir tıkanma aşağıda tarif edildiği gibi beyin-omurilik sıvısı basıncında artışa sebep olabilir.

Beyindeki Patolojik Koşullarda Beyin-Omurilik Sıvısı Basıncının Yükselmesi. Büyük bir *beyin tümörü*, çoğu kez beyin-omurilik sıvının kana geriemilimini azaltarak beyin-omurilik sıvısı basıncını yükseltir. Bunun sonucunda beyin-omurilik sıvı basıncı, 500 mililitre su (37 mm Hg) basıncına kadar ya da normalin dört katına kadar yükselebilir.

Beyin-omurilik sıvı basıncı, kafatası içinde *kanama* ya da *enfeksiyon* oluştuğunda da yine önemli ölçüde yükselir. Her iki koşulda da beyin-omurilik sıvısında aniden sayısı artan eritrosit ve lökositler, araknoid villusların küçük absorbsiyon kanallarının ciddi şekilde tıkanmasına neden olabilirler. Bu durum bazen beyin-omurilik sıvı basıncını 400 ile 600 mm su'ya kadar yükseltir (normalden dört kat fazla).

Bazı bebekler yüksek beyin-omurilik sıvı basıncı ile doğarlar. Bunun nedeni sıklıkla ya araknoid villus sayısının çok az sayıda olması ya da emilim özelliklerinin anormalliği sonucu, araknoid villuslarda sıvının geriemilimine karşı direncin aşırı yükselmesidir. Bu durum *hidrosefali* ile ilgili olarak daha sonra tartışılacaktır.

Beyin-Omurilik Sıvısı Basıncının Ölçülmesi. Beyin-omurilik sıvısı basıncının ölçümü için genellikle uygulanan işlem basittir: Öncelikle kişi, spinal kanaldaki sıvı basıncı kafa içi basıncına eşit olacak şekilde yan tarafına doğru yatay biçimde uzanır. Spinal iğne ile omuriliğin alt ucunda lumbar-spinal kanalın alt tarafına girilir ve iğne, üst bölümü havaya açılan dikey konumdaki bir cam tübe bağlanır. Spinal sıvının tüp içinde çıkabileceği seviyeye kadar çıkmasına izin veilir. Eğer tüpteki sıvı, iğne seviyesinden 136

milimetre yukarı yükselmişse basıncın 136 mm su basıncı olduğu ya da bu değerin, civanın özgül ağırlığı olan 13,6'ya bölünmesiyle yaklaşık 10 mm Hg olduğu söylenir.

Beyin-Omurilik Sıvısının Akışının Engellenmesi Hidrosefaliye Neden Olabilir. "Hidrosefali", kafatası içinde aşırı su bulunması anlamına gelir. Hidrosefali sıklıkla *bağlantılı hidrosefali* ve *bağlantısız hidrosefali* olmak üzere ikiye ayrılır. Bağlantılı hidrosefalide sıvı ventrikül sisteminden subaraknoid aralığa kolaylıkla akar; oysa bağlantısız hidrosefalide sıvının bir ya da daha fazla ventrikülden dışarı akışı engellenir.

Bağlantısız hidrosefali, *Sylvius yarığının*, bebeklerde atrezi, herhangi bir yaşta ise tümör nedeniyle oluşan *tıkanması* sonucu oluşur. Sıvı, iki yan ve üçüncü ventrikküldeki koroid pleksuslar tarafından oluşturulduğu için bu üç ventrikülün de hacimleri çok artar. Bu durum beyni ince bir kabuk şeklinde kafatasına doğru sıkıştırarak yassılaştırır. Yeni doğanda bu artmış basınç, kafatası kemikleri yeterince kaynaşmadığı için tüm kafanın şişip genişlemesine neden olur.

Bağlantılı tip hidrosefali, genellikle beynin bazal bölümleri çevresindeki subaraknoid aralıklarda sıvı akımının engellenmesi ya da çoğunlukla sıvının venöz sinüsler içine emildiği araknoid villusların tıkanması ile ortaya çıkar. Böylece sıvı, beynin hem dış tarafında hem de daha az miktarda olmak üzere ventriküllerin içinde toplanır. Bu durum eğer bebeklerde ortaya çıkarsa kafatası henüz esnek ve genişleyebilir olduğundan, kafanın çok fazla şişmesine neden olur. Bu durum herhangi bir yaşta görülürse beyin hasarlanabilir. Hidrosefali tiplerinden birçoğunun tedavisi, fazla sıvının kana emilebileceği periton boşluğu ile beyin ventriküllerinden birisi arasına cerrahi yöntemle bir silikon tüpün yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir.

Kan-Beyin-Omurilik Sıvısı ve Kan-Beyin Bariyerleri

Beyin-omurilik sıvısının önemli birkaç bileşeninin konsantrasyonunun, vücudun başka bölgelerindeki hücre dışı sıvılarla aynı olmadığı daha önce belirtilmişti. Ayrıca birçok büyük moleküllü maddenin vücudun diğer bölgelerindeki hücrelerarası sıvıya kolayca geçmesine rağmen, aynı maddenin kandan beyin-omurilik sıvısına ya da beynin hücrelerarası sıvılarına geçmesi güçlükle gerçekleşir. Bu nedenle kanla beyin-omurilik sıvısı ve beyin sıvısı arasında sırasıyla; *kan-beyin-omurilik sıvısı* ve *kan-beyin bariyerleri* denilen yapıların varlığından söz edilir.

Bu bariyerler, maddelerin doku aralıklarına çok kolay geçtiği *hipotalamusun bazı alanları, pineal bez* ve *area postrema hariç* beyin parenkimasının belli başlı tüm alanlarındaki doku kapiller zarları ve koroid pleksuslarında bulunurlar. Kan-beyin engelinin bulunmadığı bu alanlarda difüzyon kolaylığı önemlidir; çünkü bu alanlar ozmolalite ve glikoz konsantrasyon değişimleri gibi vücut sıvılarındaki özgül değişimlere, anjiyotensin II gibi susamayı düzenleyen peptit hormonlarına cevap veren duysal reseptörlere sahiptirler. Kan beyin bariyeri ayrıca leptin gibi hormonların kandan hipotalamusa taşınmasını kolaylaştıran özgül taşıyıcı moleküllere de sahiptir. Bu hormonlar, iştah ve sempatik sinir sistemi aktivitesi gibi diğer işlevleri kontrol etmek üzere hipotalamusdaki özgül reseptörlerine bağlanırlar.

Genellikle kan-beyin-omurilik sıvısı ve kan-beyin bariyerleri su, karbondioksit, oksijen ve alkol ile anestetikler gibi yağda eriyen maddelere karşı genellikle yüksek derecede geçirgendirler. Sodyum, potasyum ve klorür gibi elektrolitlere az geçirgendir, plazma proteinlerine ve çoğunlukla yağda erimeyen büyük organik moleküllere ise hemen tümüyle geçirgen değildirler. Bu nedenle kan-beyin-omurilik sıvısı ve kan-beyin bariyerleri, beyin-omurilik sıvısı ya da beyin parenkimasında protein yapıdaki antikor tiplerinin ve yağda erimeyen ilaçlar gibi tedavi ilaçlarının etkili konsantrasyonlara ulaşmasını sıklıkla engellerler.

Kan-beyin-omurilik sıvısı ve kan-beyin bariyerlerinin geçirgenliğinin düşük olmasının nedeni, beyin dokusuna ait kapiller endotel hücrelerinin birbirleriyle bağlanma şeklinden kaynaklanır. Endotel hücreleri birbirlerine *sıkı bağlantılarla* bağlanırlar. Yani komşu endotel hücre zarları, vücudun diğer birçok kapillerleri arasında bulunan geniş yarık delikler yerine, sıkı bir şekilde birbirleriyle kaynaşmışlardır.

Beyin Ödemi

Anormal beyin sıvı dinamiklerinin en ciddi komplikasyonlarından birisi, *beyin ödeminin* gelişmesidir. Beyin sert ve kapalı bir kafatası içinde bulunduğu için aşırı ödem sıvısının birikmesi, kan damarlarını sıkıştırarak sıklıkla kan akımında ciddi şekilde azalmaya ve beyin dokusunun harabiyetine neden olur.

Beyin ödeminin en sık nedenleri ya kapiller basınçta aşırı artış ya da sıvının sızmasına yol açan kapiller duvarların hasarıdır. Yaygın bir neden ciddi kafa darbeleridir; darbeye bağlı oluşan *beyin sarsıntısı*, beyin doku ve kapillerlerinde travma oluşturur ve kapiller sıvı, hasarlı dokulara sızar.

Beyin ödemi bir kez başladığında aşağıdaki pozitif geribildirimlerden dolayı sıklıkla iki kısır döngü başlamış olur:

1. Ödem kan damarlarını sıkıştırır. Bu sıkıştırma, kan akımı azalmasına bağlı olarak beyin iskemisine neden olur. İskemi de, arteriyol dilatasyonu yaparak kapiller basınçta daha fazla artışa neden olur. Artmış kapiller basınç daha fazla ödem sıvısına neden olur, ödem böylece giderek daha da kötüleşir.
2. Azalmış beyin kan akımı aynı zamanda oksijen iletimini azaltır. Bu da kapiller geçirgenliğini artırarak daha fazla sıvı sızmasına yol açar. Ödem yine sinir dokusu hücrelerindeki sodyum pompalarını durdurarak bu hücrelerin şişmesine neden olur.

Bir kez bu iki kısır döngü başladığında, beynin tümünün harabiyetini önlemek için cesur önlemler almak gerekir. Bu önlemlerden birisi mannitol gibi konsantre edilmiş ozmotik bir maddeyi intravenöz olarak uygulamaktır. Bu madde, beyin dokusundan sıvıyı ozmoz yoluyla çeker ve kısır döngüyü sona erdirir. Diğer bir işlem ise ventriküler iğne ponksiyonu ile sıvıyı beynin lateral ventriküllerinden hızlı bir şekilde uzaklaştırıp beyin içi basıncını azaltmaktır.

BEYİN METABOLİZMASI

Beyin de diğer dokular gibi metabolik ihtiyaçlarını sağlamak için oksijen ve besinlere gerek duyar. Bununla beraber beyin metabolizmasının, belirtilmesi gereken kendine özgü nitelikleri vardır.

Beynin Toplam Metabolik Hızı ve Nöronların Metabolik Hızları. Beyin kitlesi tüm vücut kitlesinin sadece %2'si olmasına karşın, uyanık haldeki dinlenme koşullarında, beyin metabolizmasının tüm vücut metabolizmasının %15'i kadar olduğu hesaplanmıştır. Bu nedenle dinlenme koşullarında beyin metabolizması, sinir sistemi dışındaki birim doku kütlesi başına ortalama metabolizmanın yaklaşık 7,5 katı kadardır.

Bu beyin metabolizmasının çoğu, gliyal destek dokularında değil, nöronlarda gerçekleşir. Nöronlardaki metabolizma için gerekli olan bu büyük ihtiyaç, başlıca sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücredışına, potasyum iyonlarının da hücreiçine pompalanmasından kaynaklanır. Bir nöron, oluşan her aksiyon potansiyelini ilettiğinde bu iyonlar zardan geçerler, nöron zarının iki tarafında uygun iyon konsantrasyon farkının yeniden düzenlenmesi için ek taşınma gereksinimi artarak, bu nedenle aşırı beyin aktivitesi sırasında nöron metabolizması, %100 ile %150 oranında artış gösterir.

Beynin Kendine Özgü Oksijen Gereksinimi-Belirgin Anaerobik Metabolizma Yokluğu. Vücudun birçok dokusu birkaç dakika, bazı dokular 30 dakika süreyle oksijensiz yaşayabilir. Bu süreç içinde doku hücreleri enerjilerini, glikoz ve glikojenin oksijenle birleşmeden kısmen yıkılması sonucu gerçekleşen bir enerji serbestlenme yöntemi olan anaerobik metabolizma ile elde ederler. Bu süreçte, ancak çok büyük miktarlarda glikoz ve glikojenin tüketilerek harcanmasıyla enerji açığa çıkar. Bununla beraber bu enerji dokunun canlı kalmasını sağlar.

Beynin çok fazla anaerobik metabolizma yeteneği yoktur. Bunun nedenlerinden birisi; nöronların metabolik hızlarının yüksek oluşudur, bu yüzden birçok nöronal aktivite her saniye kandan gelen oksijene bağımlıdır. Bu faktörler birlikte göz önüne alındığında ani bir kan akımı kesintisinin ya da kandaki ani oksijen yetersizliğinin, beyinde neden 5 ile 10 saniyede içinde bilinç kaybına neden olabileceği anlaşılabilir.

Normal Koşullar Altında Beyin Enerjisinin Çoğu Glikoz İle Sağlanır. Normal koşullar altında, beyin hücreleri tarafından kullanılan enerjinin hemen hemen tamamı kandan kaynaklanan glikozla sağlanır. Oksijende olduğu gibi glikozun çoğu, dakika dakika, saniye saniye kapiller kandan alınır; çünkü nöronlarda herhangi bir anda yalnızca iki-dakikalık glikoz gereksinimini karşılayacak kadar glikojen depolanabilir.

Nöronların kandan glikozu almasının bir özelliği vardır; nöron zarından glikozun taşınması, vücudun çoğu hücrelerinden farklı olarak insüline bağımlılık göstermez. Bu nedenle insülin sekresyonunun gerçekten hiç olmadığı ciddi diyabetik hastalarda bile glikoz, nöronlar içine kolayca difüze olur. Bu durum, diyabetik kişilerde mental fonksiyon kaybının önlenmesinde büyük bir şanstır. Ancak diyabetik bir hasta insülin aşırı dozda verildiğinde kan glikoz seviyesi çok düşebilir. Çünkü aşırı insülin, kandaki glikozun hemen tümünün, başta kas ve karaciğer hücreleri olmak üzere vücudun insüline duyarlı ve nöron olmayan çok sayıdaki hücrelerine taşınmasına neden olur. Bu gerçekleştiğinde kanda nöronlara gerekli olan yeterli glikoz kalmaz ve bazen komaya yol açan ciddi mental fonksiyon bozukluğu, hatta daha sık olarak da aşırı insülin tedavisinin neden olduğu mental dengesizlik ve psikotik bozukluklar görülür.

Kaynaklar

Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular CO_2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296:R1473, 2009.

Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. Neuron 60:430, 2008.

Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain. Physiol Rev 83:1183, 2003.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.

Dunn KM, Nelson MT: Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 306:H1, 2014.

Filosa JA, Iddings JA: Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H609, 2013.

Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest 112:4, 2003.

Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol Rev 86:1009, 2006.

Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci 10:1369, 2007.

Iliff JJ, Nedergaard M: Is there a cerebral lymphatic system? Stroke 44(6 Suppl 1):S93, 2013.

Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al: Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. Physiology (Bethesda) 24:257, 2009.

Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM: The effects of hypertension on the cerebral circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H1598, 2013.

Schönfeld P, Reiser G: Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. J Cereb Blood Flow Metab 33:1493, 2013.

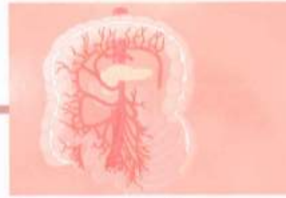
Sloan SA, Barres BA: Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurobiol 27C:75, 2014.

Syková E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space. Physiol Rev 88:1277, 2008.

XII

ÜNİTE

Sindirim Fizyolojisi



BÖLÜM 63

Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri—Hareketlilik, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı

Sindirim kanalı vücuda su, elektrolitler, vitaminler ve besinleri sürekli olarak sağlar. Bunu gerçekleştirmek için (1) gıdaların sindirim kanalında hareketi, (2) sindirim salgılarının salgılanması ve besinin sindirimi, (3) suyun, çeşitli elektrolitlerin, vitaminlerin ve sindirim ürünlerinin emilimi, (4) emilen maddeleri uzağa taşımak için kanın gastrointestinal organlarda dolaşımı ve (5) tüm bu işlevlerin lokal, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrolü gerekir.

Şekil 63-1 tüm sindirim kanalını göstermektedir. Her bölüm kendi özel işlevine göre uyum göstermiştir. Özofagus gibi bazı bölümleri, basitçe gıda geçişini sağlarken, diğerleri, mide gibi, besini geçici olarak depolar ve ince bağırsak gibi diğer bazıları da, sindirim ve emilimde yer alır. Bu bölümde, tüm sindirim kanalındaki işlevlerin temel kurallarını tartışmaktayız. İzleyen bölümlerde kanalın farklı bölümlerinin özgül işlevleri tartışılacaktır.

GASTROİNTESTİNAL HAREKETLİLİĞİN GENEL KURALLARI

GASTROİNTESTİNAL DUVARIN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Şekil 63-2 ince bağırsak duvarının tipik bir kesitini göstermektedir ve dış yüzeyden içeri doğru şu tabakaları içermektedir: (1) *seroza,* (2) *uzunlamasına (longitüdinal) düz kas tabakası,* (3) *dairesel (sirküler) düz kas tabakası,* (4) *submukoza* ve (5) *mukoza.* Ek olarak seyrek düz kas liflerinden oluşmuş bir tabaka olan, muskularis mukoza, mukozanın daha derin tabakalarında uzanır. Bağırsakların motor işlevleri düz kasın farklı tabakaları tarafından gerçekleştirilir.

Bölüm 8'de tartışılan düz kasın genel özellikleri ve işlevi, bu bölümün ilerideki kısımlarına temel oluşturması için tekrar gözden geçirilmelidir.

Gastrointestinal Düz Kas-Sinsisyum Olarak İşlevi. Gastrointestinal kanaldaki bireysel düz kas lifleri 200-500 mikrometre uzunlukta ve 2 ile 10 mikrometre çaptadırlar ve 1000 kadar paralel liften oluşmuş demetler şeklinde düzenlenmişlerdir. *Longitüdinal kas tabakasında* bu demetler bağırsak kanalı boyunca uzunlamasına *uzanırken, sirküler kas tabakasında* bağırsağı çevrelerler.

Her düz kas demetinin içindeki kas lifleri birbirleriyle, iyonların bir hücreden sonrakine düşük direnç ile hareketine izin veren, çok sayıda *delikli bağlantılar* ile elektriksel olarak bağlanmışlardır. Böylece kas kasılmasını başlatan elektrik sinyalleri bir liften sonraki life kolayca ulaşır, ancak bu ileti demet boyunca yanlara doğru olduğundan daha hızlı ulaşır.

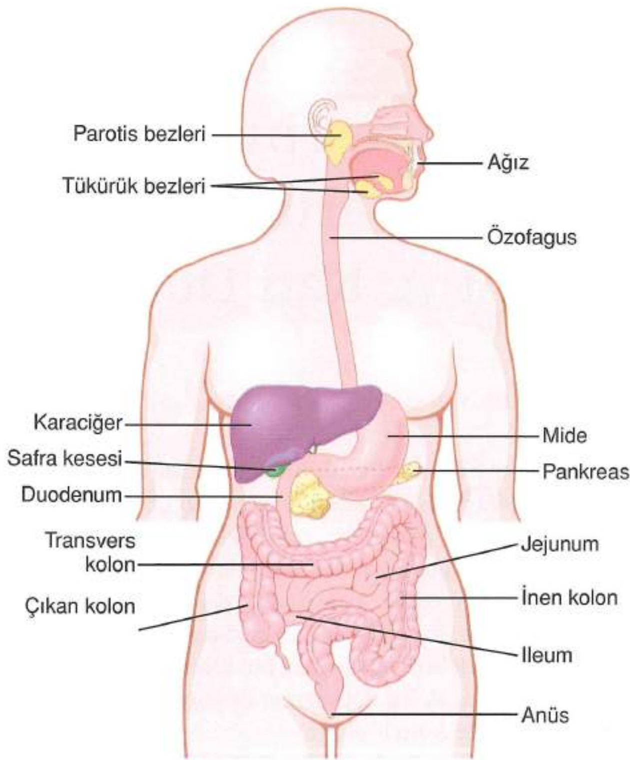
Düz kas liflerinin her demeti birbirinden gevşek bağ dokusu ile ayrılmıştır, fakat demetler birçok noktada birbirleriyle birleşir. Bu şekilde gerçekte her kas tabakası, düz kas demetlerinin dantel tarzında dallanmasından oluşur. Böylece, her kas tabakası bir sinsisyum olarak işlev görür; yani kas kütlesi içinde herhangi bir yerde bir aksiyon potansiyeli oluşturulduğunda, bu genellikle kas içinde tüm yönlere ulaşır. Uyarının ulaştığı uzaklık, kasın uyarılabilirliğine bağlıdır. Bazen yalnız birkaç milimetre sonra durur veya kimi zaman birkaç santimetre veya ince bağırsak kanalının tüm uzunluğu boyunca bile ilerlerler.

Ayrıca, longitüdinal ve sirküler kas tabakaları arasında birkaç bağlantı bulunur; böylece bu tabakalardan birindeki uyarılma sıklıkla diğerini de uyarır.

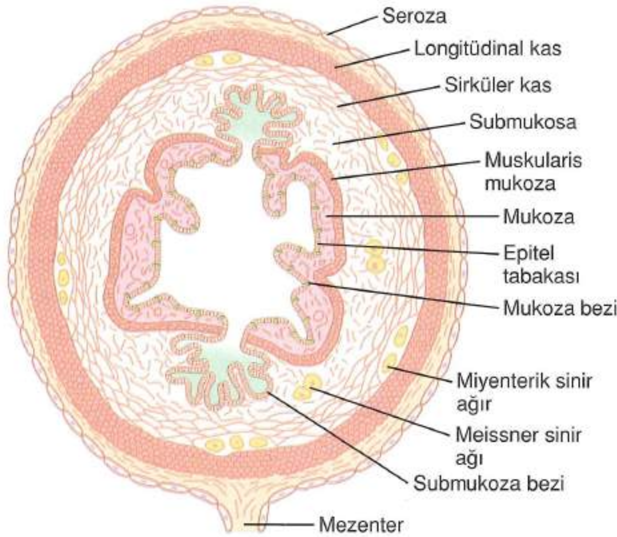
Gastrointestinal Düz Kasın Elektriksel Etkinliği

Bağırsak kanalının düz kası, kas liflerinin zarları boyunca sürekli fakat yavaş bir içsel (intrensek) elektriksel aktivite ile uyarılır. Elektriksel aktivitede iki temel elektriksel dalga tipi bulunur. Bunlar **Şekil 63-3**'de gösterilmiş olan (1) *yavaş dalgalar* ve (2) *dikensi dalgalardır.* Ayrıca gastrointestinal düz kasın dinlenim zar potansiyelinin voltajı, farklı düzeylere değişebilir ve bu da gastrointestinal kanalın motor etkinliğinin kontrolünde önemli etkilere yol açabilir.

Yavaş Dalgalar. Gastrointestinal kasılmaların çoğu ritmik olarak gerçekleşir ve bu ritim daha çok düz kas zar potansiyelindeki "yavaş dalga" diye adlandırılan dalgaların frekansı ile belirlenir. **Şekil 63-3**'de gösterildiği gibi,

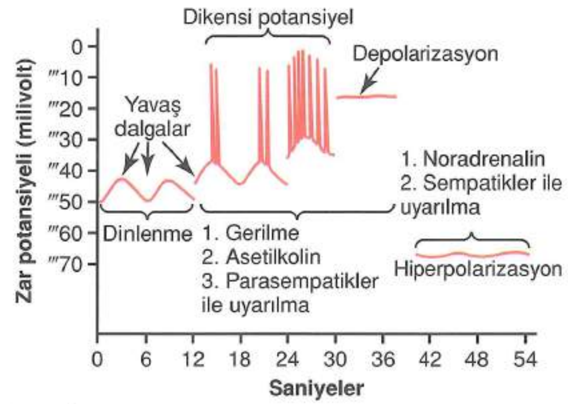


Şekil 63-1. Sindirim Kanalı.



Şekil 63-2. Bağırsağın tipik enine kesiti.

bu dalgalar, aksiyon potansiyelleri değildir. Buna karşılık dinlenme zar potansiyelindeki yavaş ve dalgalanma gösteren değişikliklerdir. Yavaş dalgaların şiddetleri 5 ile 15 milivolt arasında değişir ve frekansları insan gastrointestinal kanalının farklı bölümlerinde dakikada 3 ile 12 arasındadır. Midenin gövde kısmında yaklaşık 3, duodenumda 12 kadar ve terminal ileumda yaklaşık 8 veya 9 kadardır. Bu nedenle, midenin gövde bölümünün kasılma ritmi sıklıkla dakikada yaklaşık 3, duodenumda dakikada yaklaşık 12 ve ileumda dakikada 8 ile 9'dur.



Şekil 63-3. İnce bağırsak düz kasındaki zar potansiyelleri. Bağırsağın farklı fizyolojik koşullarında gerçekleşen yavaş dalgalar, dikensi potansiyeller, depolarizasyon ve hiperpolarizasyona dikkat ediniz.

Yavaş dalgaların nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak, bu dalgaların düz kas hücreleri ile düz kas hücreleri için *elektriksel uyaran oluşturucu (pacemaker)* olduğuna inanılan *Cajal'ın interstisyel hücreleri* adı verilen özelleşmiş hücreler arasında çok yönlü etkileşmeler sonucunda oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu interstisyel hücreler birbirleriyle bir ağ yaparlar ve düz kas hücre tabakaları arasına yayılarak düz kas hücreleri ile sinaps benzeri bağlantı kurarlar. Cajal'ın interstisyel hücreleri, yavaş dalga aktivitesini oluşturabilecek biçimde aralıklı olarak açılan ve içeri doğru akıma neden olan, buraya özgü iyon kanalları nedeniyle zar potansiyelinde döngüsel değişiklikler gösterir.

Yavaş dalgalar genellikle gastrointestinal kanalın çoğu bölgesinde, belki mide dışında, kendileri kas kasılmasına neden olmazlar. Aksine, bunlar daha çok aralıklı dikensi potansiyellerin ortaya çıkmasını uyarırlar ve dikensi potansiyeller de gerçekten kas kasılmasını uyarırlar.

Dikensi Potansiyeller. Dikensi potansiyeller gerçek aksiyon potansiyelleridir. Dikensi potansiyeller gastrointestinal düz kasın dinlenim potansiyeli yaklaşık -40 milivolttan daha pozitif olduğunda (bağırsaktaki düz kas liflerinin normal zar dinlenim potansiyeli -50 ile -60 milivolt arasındadır) otomatik olarak oluşurlar. **Şekil 63-3**'de yavaş dalgaların tepe noktalarının –40 milivoltun üstü düzeyine giderek yükseldiği, yani –40 milivolttan daha pozitif olduğu her seferde dikensi potansiyellerin bu tepelerde görüldüğüne dikkat ediniz. Yavaş dalga potansiyeli bu düzeyden ne kadar daha yükseğe çıkarsa, dikensi potansiyelin sıklığı o kadar büyük olur; genellikle saniyede 1 ile 10 dikensi potansiyel arasında değişir. Gastrointestinal kastaki dikensi potansiyellerin her biri, 10 ile 20 milisaniye kadar sürer ve bu süre büyük sinir liflerindeki aksiyon potansiyeline göre 10 ile 40 misli daha uzamıştır.

Gastrointestinal düz kas ile sinir liflerinin aksiyon potansiyelleri arasındaki diğer bir önemli farklılık da oluşma şekilleridir. Sinir liflerinde, aksiyon potansiyelleri hemen

tamamen sodyum iyonlarının sodyum kanallarından liflerin içine hızla girmesiyle gelişir. Gastrointestinal düz kasta, aksiyon potansiyelinin oluşumundan sorumlu kanallar bazı bakımlardan farklıdır; bu kanallar çok miktarda kalsiyum iyonunun yanı sıra, daha az miktarda sodyum iyonunun da girmesine izin verirler, bu nedenle *kalsiyum-sodyum* kanalları adını alırlar. Bu kanalların, hızlı sodyum kanallarına oranla daha yavaş açılıp kapanmaları, aksiyon potansiyellerinin uzun sürmesini sağlar. Ayrıca, aksiyon potansiyeli sırasında, kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine fazla miktarda geçmesi, kısaca tartışılacağı gibi, ince bağırsak düz kasının kasılmasında özel bir rol oynar.

Zar Dinlenim Potansiyelinin Voltajındaki Değişiklikler. Yavaş dalga ve dikensi potansiyellere ek olarak, düz kasta dinlenim zar potansiyellerinin voltaj düzeylerinde değişiklikler olabilir. Normal şartlar altında dinlenim zar potansiyelleri ortalama -56 milivolttur; fakat birçok faktör bu düzeye etki edebilir. Dinlenim zar potansiyeli daha pozitif olduğunda düz kas lifi daha kolay uyarılabilir hale gelir ve bu duruma zarın *depolarizasyonu* denir. Potansiyel daha negatif olduğunda ise lifler daha az uyarılabilir, bu duruma da *hiperpolarizasyon* denir.

Zarı depolarize eden faktörler zarı daha fazla uyarılabilir hale getirirler. Bunlar: (1) kasın *gerilmesi*, (2) parasempatik sinir uçlarından salgılanan *asetilkolin* ile uyarılması ve (3) bazı *özgül gastrointestinal hormonlar* ile uyarılmasıdır.

Zar potansiyelini daha da negatifleştiren önemli faktörler ise zarı hiperpolarize eder ve kas lifini daha az uyarılabilir hale getirirler. Bunlar: (1) *noradrenalin*in veya *adrenalin*in kas zarı üzerine olan etkisi (2) sinir uçlarından noradrenalin salgılayan sempatik sinirlerin uyarılmasıdır.

Kalsiyum İyonlarının Girişi Düz Kas Kasılmasına Neden Olur. Düz kas kasılması kalsiyumun kas lifi içine girişine cevap olarak meydana gelir. Bölüm 8'de açıklandığı gibi kalsiyum iyonları kalmodulin kontrol mekanizması üzerinden etki ederek lifteki miyozin iplikçiklerini aktive eder; böylece miyozin ve aktin iplikçikleri arasında birbirini çeken güçlere neden olur ve kasın kasılması sağlanır.

Yavaş dalgalar kalsiyum iyonunun düz kas içine girişine neden olmazlar, sadece sodyum iyonunun girişini sağlarlar. Bu nedenle, yavaş dalgalar kendi başlarına genellikle kasılmaya neden olmazlar; bunun yerine yavaş dalgaların tepe noktasında meydana gelen dikensi potansiyeller sırasında büyük miktarda kalsiyum iyonu lifin içine girer ve kasılmaya neden olur.

Bazı Gastrointestinal Düz Kasların Tonik Kasılmaları. Gastrointestinal sistemdeki bazı düz kaslar ritmik kasılmaların yanı sıra veya bunların yerine *tonik kasılmalar* yaparlar. Tonik kasılmalar süreklidir; yavaş dalgaların bazal elektriksel ritimleri ile ilişkili değildir; fakat sıklıkla dakikalar hatta saatler boyunca sürerler. Tonik kasılmaların şiddetleri artış ya da azalma gösterebilir ama kasılma her zaman vardır.

Tekrarlayan dikensi potansiyeller bazen tonik kasılmalara neden olabilirler. Bunların sıklığı ne kadar artarsa kasılmanın derecesi de o kadar büyük olacaktır. Bazen düz kasta aksiyon potansiyeline neden olmayan, ancak sürekli bir parsiyel depolarizasyona yol açan hormonlar ve diğer etkenler de tonik kasılmalara neden olur. Tonik kasılmaların üçüncü nedeni, zar potansiyeli değişikliklerinden bağımsız olarak kalsiyumun sürekli hücrenin içine girişidir. Bu mekanizmanın detayları açık değildir.

GASTROİNTESTİNAL İŞLEVİN SİNİRSEL KONTROLÜ-ENTERİK SİNİR SİSTEMİ

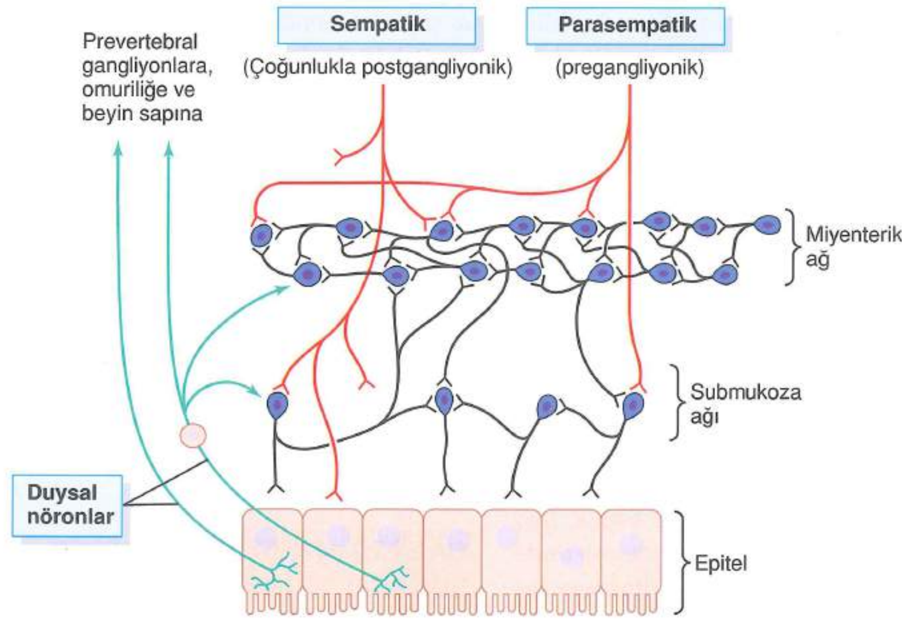
Gastrointestinal kanal *enterik sinir sistemi* denilen bir sinir sistemine sahiptir. Bu sistem tamamen organ duvarında yer alır; özofagusta başlar ve anüse kadar devam eder. Enterik sistem içindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyondur ve bu sayı tüm omurilikteki nöron sayısına hemen hemen eşittir. Yüksek derecede gelişmiş olan enterik sinir sistemi, gastrointestinal hareketlerin ve salgıların kontrolünde oldukça önemlidir.

Enterik sinir sistemi **Şekil 63-4**'te gösterildiği gibi temel olarak iki ağdan ibarettir: (1) longitüdinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan *miyenterik* veya *Auerbach ağı* denilen dış ağ ve (2) submukozada yer alan *submukoza* veya *Meissner ağı* denilen iç ağ. Bu iki ağ arasındaki ve içindeki sinirsel bağlantılar **Şekil 63-4**'te gösterilmiştir.

Miyenterik ağ temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, submukozal ağ başlıca gastrointestinal salgıları ve lokal kan akımını kontrol eder.

Şekil 63-4'teki miyenterik ve submukozal ağ ile bağlantıları olan sempatik ve parasempatik liflere dikkat edin. Enterik sinir sistemi her ne kadar bu ekstrensek sinirlerden bağımsız olarak kendi kendine işlev görse de, parasempatik ve sempatik sistemlerin uyarılması, ileride de tartışılacağı gibi gastrointestinal işlevlerde uyarılma veya baskılama yaratabilir.

Yine **Şekil 63-4**'te gösterildiği gibi gastrointestinal epitel veya bağırsak duvarından köken alan duysal sinir uçları vardır. Bunlar aferent liflerini enterik sinir sisteminin her iki pleksusuna ve ayrıca (1) sempatik sinir sisteminin prevertebral gangliyonlarına, (2) omuriliğe ve (3) vagus sinirleri içinde beyin sapına gönderirler. Bu duysal sinirler bağırsak duvarının kendi içinde yerel refleksler oluşturabilir, ayrıca prevertebral gangliyonlar ya da beynin bazal bölgelerinden başlayan refleksler de bağırsağa iletilebilir.



Şekil 63-4. Bağırsak duvarının sinirsel kontrolü, (1) miyenterik ve submukoza ağları (siyah lifler), (2) bu ağların sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından ekstrensek kontrolünü (kırmızı lifler) ve (3) lümen epiteli ve bağırsak duvarından enterik ağlara geçen, oradan prevertebral gangliyonlara, omuriliğe ve beyin sapına ulaşan duysal lifleri (yeşil lifler) göstermektedir.

MİYENTERİK VE SUBMUKOZA AĞLARI ARASINDAKİ FARKLAR

Miyenterik ağ genel olarak gastrointestinal kanalın tüm uzunluğu boyunca uzanan, birbirleriyle ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanmasıyla meydana gelir. Bu tek sıra zincirlerden birisi **Şekil 63-4**'te gösterilmiştir.

Miyenterik ağ bağırsak duvarında boydan boya bulunduğu için ve yine bağırsak düz kasının longitudinal ve sirküler tabakaları arasında yer aldığından, temel olarak bağırsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Bu ağ uyarıldığında temel etkileri şunlardır: (1) artmış tonik kasılma veya bağırsak duvarının "tonusunun" artması, (2) ritmik kasılmaların yoğunluğunun artması, (3) kasılma ritminin hızının hafifçe artması, (4) bağırsak duvarı boyunca uyarıcı dalga yayılma hızının artması, buna bağlı olarak bağırsak peristaltik dalgalarının daha hızlı hareket etmesi.

Miyenterik ağın yalnızca uyarıcı olduğu düşünülmemelidir. Çünkü bazı nöronları *baskılayıcıdır,* bu sinir lifleri terminal uçlarından *vazoaktif intestinal polipeptit* veya diğer peptitler gibi baskılayıcı transmiterler salgılarlar. Sonuçta oluşan baskılayıcı sinyaller; mide içeriğinin duodenuma geçişini kontrol eden *pilor sfinkteri* ve ince bağırsak içeriğinin çekuma geçişini kontrol eden *ileoçekal kapak sfinkteri* gibi, sindirim kanalının ardışık bölümleri boyunca besinlerin ilerlemesini yavaşlatan intestinal sfinkter kaslarını inhibe ederek özellikle yararlı olur.

Submukoza ağı, miyenterik ağın tersine her bir küçük bağırsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Örneğin, birçok duysal sinyal gastrointestinal epitelden başlar ve daha sonra lokal intestinal salgılamanın, lokal emilimin ve gastrointestinal mukozanın farklı düzeylerde kıvrılmasına yol açan submukozal kasın lokal kasılmasının kontrolüne yardımcı olmak üzere submukoza ağında integre edilirler.

ENTERİK NÖRONLAR TARAFINDAN SALGILANAN NÖROTRANSMİTER TİPLERİ

Enterik sinir sisteminin çoklu işlevlerini daha iyi anlamak amacıyla, yapılan çalışmalarda farklı enterik sinir uçlarından salgılanan düzinelerce birbirinden farklı nörotransmiterler tanımlanmıştır. Bunlar: (1) *asetilkolin,* (2) *noradrenalin,* (3) *adenozin trifosfat,* (4) *serotonin,* (5) *dopamin,* (6) *kolesistokinin,* (7) *P maddesi,* (8) *vazoaktif intestinal polipeptit,* (9) *somatostatin,* (10) *leu-enkefalin,* (11) *met-enkefalin* ve (12) *bombesin*'dir. Aşağıda vurgulanan noktalar dışında, bunların çoğunun özgül işlevleri, geniş şekilde tartışılacak kadar yeterince bilinmemektedir.

Asetilkolin gastrointestinal aktiviteyi hızlandırırken, *noradrenalin* gastrointestinal aktiviteyi baskılar. Adrenal medulladan dolaşıma salgılandıktan sonra kan yoluyla gastrointestinal kanala ulaşan *adrenalin* için de bu durum geçerlidir. Yukarıda belirtilmiş olan diğer transmiterler, uyarıcı ve baskılayıcı maddelerin karışımıdır ve bunların bazılarını 64. Bölümde tartışacağız.

Gastrointestinal Kanalın Otonom Kontrolü

Parasempatik Uyarı Enterik Sinir Sistemindeki Aktiviteyi Artırır. Bağırsakların parasempatik sinirleri Bölüm 61'de tartışıldığı gibi *kranyal* ve *sakral bölümlere* ayrılmaktadır.

Sindirim kanalının ağız ve farengeal bölgesine giden birkaç parasempatik lifi hariç, *kranyal parasempatikler* neredeyse tamamen *vagus siniri* içinde taşınırlar. Bu lifler özofagus, mide ve pankreası yoğun olarak inerve ederlerken kalın bağırsağın birinci yarısına kadar olan bağırsak bölümünde daha seyrektirler.

Sakral parasempatikler ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral spinal segmentlerden doğarlar ve *pelvik sinirler* içinde kalın bağırsağın distal yarısına ve anüsün bütün bölümlerine ulaşırlar. Sigmoidal, rektal ve anal bölgeler parasempatik lifler tarafından diğer bağırsak kısımlarına göre daha iyi inerve edilirler. Bu lifler özellikle dışkılama reflekslerinde işlev yapar; bu işlevler Bölüm 64'te tartışılmıştır.

Parasempatik sistemin *postgangliyonik nöronları* miyenterik ve submukozal ağ içinde yerleşmişlerdir ve parasempatik sinirlerin uyarılması enterik sinir sisteminin tamamında genel bir aktivite artmasına neden olur. Böylece gastrointestinal işlevlerin büyük bir bölümünde aktivite artar.

Sempatik Uyarı Genellikle Gastrointestinal Kanal Aktivitesini Baskılar. Gastrointestinal kanalın sempatik lifleri omuriliğin T5-L2 segmentleri arasından kaynaklanır. Bağırsakları inerve eden pregangliyonik liflerin çoğu omuriliği terk ettikten sonra omuriliğin yanında yer alan *sempatik zincir* içine girer ve bu liflerin büyük bölümü bu zincirleri terk ederek *çölyak gangliyon* ve çeşitli *mezenterik gangliyonlara* doğru giderler. *Postgangliyonik sempatik nöron gövdelerinin* büyük bölümü bu gangliyonlarda bulunur ve postgangliyonik lifler buradan yayılarak postgangliyonik sempatik sinirlerle bağırsakların bütün bölümlerine dağılır. Sempatik sinirler, ağız boşluğu ve anüste daha yoğun bulunan parasempatik sinirlerin aksine, bütün gastrointestinal sistem bölümlerini inerve eder. Sempatik sinir uçları daha çok *noradrenalin* salgılarlar.

Genel olarak sempatik sinir sisteminin uyarılması parasempatik sistemin neden olduğu etkilerin tersine, gastrointestinal kanalın aktivitesinde *baskılanmaya* neden olur. Sempatik sinirler iki yolla etki eder: (1) noradrenalinin düz kas üzerine doğrudan etki ile yaptığı hafif baskılama (muskularis mukoza hariç, zira burası için uyarıcıdır) ve (2) enterik sinir sistemi nöronlarına noradrenalinin güçlü baskılayıcı etkisi.

Böylece sempatik sistemin kuvvetle uyarılması bağırsak hareketlerini öyle büyük ölçüde durdurabilir ki, gastrointestinal kanalda gıdanın hareketi gerçek anlamda durabilir.

Bağırsakların Aferent Duysal Lifleri

Bağırsakları birçok aferent duysal sinir lifi inerve eder. Bunlardan bazılarının hücre gövdeleri enterik sinir sistemi içinde, bazıları ise omuriliğin arka kök gangliyonlarında bulunur. Bu sinirler (1) bağırsak mukozasının iritasyonu (2) bağırsakların aşırı gerilmesi veya (3) bağırsakta bazı özel kimyasal maddelerin bulunması ile uyarılabilirler. Bu liflerden gelen sinyaller *uyarılmaya* veya bazı koşullar altında bağırsak hareketlerinde veya salgılarında *baskılamaya* neden olabilirler.

Ayrıca, bağırsaktan başka bazı bağlayan duysal sinyaller omurilik ve hatta beyin sapının çeşitli alanlarına kadar tüm yolu katederler. Örneğin vagus sinirinin sinir liflerinin %80'i aferent, geri kalanı eferenttir. Bu aferent lifler duysal sinyalleri gastrointestinal kanaldan beynin medullasına taşır ve böylece gastrointestinal kanalın birçok işlevini kontrol edecek olan vagal refleks sinyallerini başlatırlar.

Gastrointestinal Refleksler

Enterik sinir sisteminin anatomik düzeni ve sempatik ve parasempatik sistem ile olan bağlantıları, gastrointestinal kontrol için gerekli olan 3 tip gastrointestinal refleksin oluşmasını sağlar. Bunlar aşağıda belirtilmiştir:

1. *Enterik sinir sisteminin tamamen içinde entegre edilen refleksler.* Bunlar gastrointestinal salgıları, peristaltizmi, karıştırıcı kasılmaları, bölgesel inhibitör etkileri kontrol eden refleksleri içerir.
2. *Bağırsaklardan başlayıp prevertebral sempatik gangliyonlara giden ve gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.* Gastrointestinal kanalda bu refleksler uyaranları uzun mesafeler boyunca iletebilirler. Kolonun boşalmasını sağlayan mideden doğan sinyaller *(gastrokolik refleks)*, mide motilitesi ve salgısını baskılayan ince bağırsak ve kolondan kaynaklanan sinyaller *(enterogastrik refleks)* ve ileum içeriğinin kolona boşalmasını baskılayan kolondan kaynaklanan sinyaller *(kolonoileal refleks)* gibi.
3. *Bağırsaklardan omuriliğe ve beyin sapına giden ve tekrar gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.* Bunlar özellikle (1) mide ve duodenumdan kaynaklanan, vagus ile beyin sapma giden ve mideye geri dönen midenin motor hareketlerini ve salgısını kontrol eden refleksler; (2) tüm gastrointestinal kanalda genel bir baskılama yaratan ağrı refleksleri; (3) omuriliğe gelen ve geri dönüp dışkılama için gerekli kuvvetli kolonik, rektal ve abdominal kasılmaları yaratan dışkılama refleksleridir.

GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTENİN HORMONLAR TARAFINDAN KONTROLÜ

Portal dolaşıma salgılanan gastrointestinal hormonlar, hormon için özgül olan reseptörlerine bağlanarak hedef hücrelerde etkilerini gösterirler. Bu hormonların etkisi salgılandığı doku ile etki edeceği doku arasındaki bütün sinir bağlantıları zarar görse dahi devam eder. **Tablo 63-1** gastrointestinal hormonların etkilerini, salgı için uyaran tipini ve salgılandığı dokuyu ana hatlarıyla göstermektedir.

Bölüm 65'de gastrointestinal salgının kontrolünde çeşitli hormonların önemleri tartışılmıştır. Bu hormonların birçoğu gastrointestinal kanalın bazı bölümlerinin motilitesini de etkiler. Hormonların motilite üzerine etkileri, salgılama üzerine etkilerine oranla daha önemsizdir ama motilite üzerine en önemli etkilerinden bazıları aşağıdaki paragraflarda açıklanmıştır.

Gastrin, mide antrumundaki G hücrelerinden, midenin gerilmesi, protein sindirim ürünleri gibi besin alınmasıyla ilgili uyaranlara, ya da vagal uyarıyla mide mukozası sinirlerinden serbestleyen *gastrin-serbestletici peptide* yanıt olarak salgılanır. Gastrinin başlıca etkileri (1) *mide asit salgısını uyarmak* ve (2) *mide mukozasının büyümesini uyarmak*tır.

Kolesistokinin (KSK) bağırsak içeriğinde yağ ve yağ asitlerinin yıkım ürünleri ile monogliseritlerin varlığına cevap olarak *duodenum ve jejunum mukozasındaki "I"* hücrelerinden salgılanır. Bu hormon safra kesesinin güçlü biçimde kasılmasına yol açar, safrayı ince bağırsağa boşaltır, böylece safra burada yağlı gıdaları emülsifiye ederek sindirilmeleri ve emilmelerinde önemli rol oynar. Kolesistokinin midenin hareketliliğinde hafif bir azalma yaratır. Böylece, bu hormon aynı zamanda safra kesesini boşaltırken mideden gıdaların boşalmasını yavaşlatarak yağların sindirim sisteminin üst bölümlerinde sindirilmeleri için yeteri kadar zaman kalmasını sağlar. Kolesistokinin ayrıca iştahı baskılayarak aşırı beslenmeyi önler. Kolesistokinin bu etkisini, Bölüm 72'de tartışıldığı gibi duodenumdaki duysal aferent sinir liflerini uyararak ve bu liflerin vagus siniri ile gönderdiği sinyaller sonucu beyindeki beslenme merkezinde baskılama yaparak gösterir.

Sekretin mideden pilor yoluyla duodenuma boşalan asit özellikteki mide sıvısına cevap olarak duodenum mukozasındaki "S" hücrelerinden salgılanır. Sekretinin gastrointestinal kanalda hareketlilik üzerinde hafif baskılayıcı etkisi vardır ve pankreastan bikarbonat salgılanmasını uyarır, bu salgı ince bağırsaklarda asitin nötralize edilmesine yardım eder.

Glikoz-bağımlı insülinotropik peptit (gastrik inhibitör peptit [GIP]) temel olarak yağ asitleri ve amino asitlere, daha az olarak da karbonhidratlara cevap olarak *üst ince bağırsak mukozası* tarafından salgılanır. İnce bağırsağın üst kısımları gıda ile dolu olduğu zaman midenin motor aktivitesini baskılayarak mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır. Gastrik inhibitör peptidin mide aktivitesini baskılayıcı etkisini gösterdiği kan düzeylerinden daha düşük düzeylerde insülin salgısını uyarıcı etkisi vardır.

Tablo 63-1 Gastrointestinal Hormonların Etkileri, Salgılanmalarını Uyaran Faktörler ve Salgılandığı Yerler

Hormon	Salgılanma için Uyaran	Salgılandığı yer	Etkileri
Gastrin	Protein Midenin gerilmesi Sinirsel uyarı (*Asit serbestlenmesini baskılar*)	Mide antrumu, duodenum ve jejunumdaki G hücreleri	Uyarır Mideden asit salgılanması Mukoza büyümesi
Kolesistokinin	Protein Yağ Asit	Duodenum, jejunum ve ileumdaki İ hücreleri	Uyarır Pankreastan enzim salgılanması Pankreastan bikarbonat salgılanması Safra kesesinin kasılması Ekzokrin pankreasın büyümesi Baskılar Mide boşalması
Sekretin	Asit Yağ	Duodenum, jejunum ve ileumaki S hüreleri	Uyarır Pepsin salgılanması Pankreastan bikarbonat salgılanması Safra kesesinden bikarbonat salgılanması Ekzokrin pankreasın büyümesi Baskılar Mide asiti salgılanması
Gastrik inhibitör peptit	Protein Yağ Karbonhidrat	Duodenum ve jejunumdaki K hücreleri	Uyarır insülin serbestlemesi Baskılar Mide asiti salgılanması
Motilin	Yağ Asit Sinirsel uyarı	Duodenim ve jejunumdaki M hücreleri	Uyarır Mide motilitesi Bağırsak motilitesi

Motilin açlık sırasında mide ve *yukarı duodenumdan* salgılanır ve bu hormonun bilinen tek işlevi *gastrointestinal hareketliliği artırmaktır.* Motilin döngüsel olarak salgılanır ve insanda açlık sırasında her 90 dakikada bir mide ve ince bağırsaklar boyunca ilerleyen *sindirim-arası miyoelektrik kompleksler* adı verilen gastrointestinal hareketlilik dalgalarını uyarır. Besin alımından sonra, tam anlaşılamayan mekanizmalar aracılığıyla, motilin salgısı baskılanmaktadır.

GASTROİNTESTİNAL KANALDAKİ HAREKETLERİN İŞLEVSEL TİPLERİ

Gastrointestinal kanalda iki tip hareket meydana gelir: (1) sindirim ve emilim için kanal içinde gıdaları uygun hızda ileri doğru hareket ettiren *ilerletici hareketler* ve (2) bağırsak içeriğinin her zaman karışmasını sağlayan *karıştırıcı hareketler.*

İLERLETİCİ HAREKETLER—PERİSTALTİK HAREKET

Gastrointestinal kanalın temel ilerletici hareketi **Şekil 63-5**'te gösterildiği gibi peristaltik harekettir. Bağırsak etrafında kasılan halkalar meydana gelir ve bunlar ileri doğru hareket ederler. Bu hareketler, ince ve gerilmiş bir tüpün etrafına parmakların dolanması, tüpün daraltılması ve tüp boyunca ileri doğru kaydırılmasına benzetilebilir. Kasılmış olan halkanın önündeki herhangi bir madde ileri doğru hareket eder.

Peristaltik hareket sinsisyal düz kas tüplerin doğal bir özelliğidir. Bağırsağın herhangi bir noktasından uyarılması sirküler kas tabakasında kasılma halkasının doğmasına neden olur ve bu halka daha sonra tüp boyunca yayılır. (Peristaltik hareketler aynı zamanda safra kanalları, üreterler, vücuttaki salgı bezi kanalları ve düz kas tüplerinde de meydana gelmektedir.)

Peristaltik hareketler için en alışılmış uyarı *bağırsakların gerilmesidir.* Eğer bağırsak içinde herhangi bir noktada büyük miktarda besin toplanırsa, bağırsak duvarının gerilmesi enterik sinir sistemini uyararak bu noktanın 2-3 cm gerisinde kasılmaya neden olur ve peristaltik hareketi başlatan kasılma halkası oluşur. Peristaltik hareketi başlatan diğer uyarılar, bağırsak epitelinin kimyasal veya fiziksel iritasyonudur. Ayrıca, bağırsakları uyaran güçlü parasempatik sinir uyarıları da güçlü peristaltik dalgalara yol açarlar.



Şekil 63-5. Peristaltik hareket.

Peristaltik Hareketlerde Miyenterik Ağın İşlevi. Gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde miyenterik ağ konjenital olarak gelişmemiş ise bu bölgede peristaltik hareketler çok zayıftır. Miyenterik ağın kolinerjik sinir uçlarını paralize etmek için atropin tedavisi yapıldığında, bağırsakların tamamında peristaltik hareketler ya büyük ölçüde azalır veya tam olarak bloke olur. Bu yüzden, *etkili* peristaltik hareketler için aktif miyenterik ağ gereklidir.

Peristaltik Dalgalar Anüse Doğru Aşağı Yönde Karşılayıcı Gevşemeler ile İlerler-"Bağırsak Kanunu". Peristaltik hareketler teorik olarak uyarılan noktadan her iki yöne doğru yayılabilir; ancak hareket anüse doğru yol alarak devam ederken, ağza doğru hareket eden dalga hızla yok olur. Peristaltik hareketlerin bu yön tercihinin kesin nedenleri tam olarak bilinmemektedir ama, miyenterik ağın, aşağıda açıklandığı biçimde anal yönde "polarize" olmasından kaynaklanabilir.

İntestinal kanalın bir segmenti gerilmeyle uyarıldığında ve peristaltik hareket başladığında, peristaltik harekete neden olan kasılma halkası normalde gerilmiş segmentin ağza doğru olan yönünden başlar. Daha sonra gerilmiş segmente doğru hareket ederek, tamamen ortadan kaybolmadan önce bağırsak içeriğini anüse doğru 5-10 cm kadar ilerletir. Aynı anda bağırsak anüse doğru aşağı yönde birkaç cm. genişleyebilir. Gıdaların ağız yönünden çok anüse doğru daha kolay ilerletilmesine izin verdiği için buna "karşılayıcı gevşeme" denir.

Bu karmaşık kalıp miyenterik ağın yokluğunda meydana gelmez. Bu nedenle buna *miyenterik refleks* veya *peristaltik refleks* adı verilir. Peristaltik refleks ve beraberinde peristaltik hareketin anüse doğru ilerlemesine "bağırsak kanunu" denir.

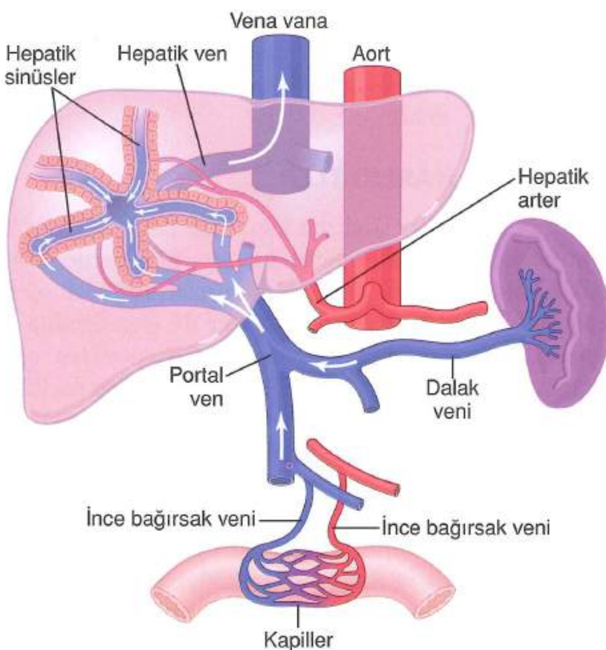
KARIŞTIRICI HAREKETLER

Karıştırıcı hareketler sindirim kanalının farklı bölgelerinde birbirinden tamamen farklıdır. Bazı bölgelerde peristaltik kasılmalar karıştırma işini yaparlar. Bağırsak içeriğinin ileri doğru hareketinin sfinkter ile engellendiği ve böylece peristaltik dalganın, içeriği ilerletmekten çok, yalnızca çalkalayabildiği bölgeler için bu durum özellikle geçerlidir. Ayrıca bağırsak duvarında birkaç santimetrede bir, *bölgesel aralıklı daraltıcı kasılmalar oluşur.* Bu kasılmalar sadece 5-30 saniye sürer; daha sonra bağırsağın başka bir noktasında yeni kasılmalar oluşur. Böylece "parçalama" ve "bölme" işi, sırasıyla bu bölgeler arasında yapılmış olur. Bu peristaltik ve daraltıcı hareketler, Bölüm 64'te kanalın her ayrı bölümü için tartışıldığı gibi, gastrointestinal kanalın farklı bölgelerinde itme ve karıştırma işine uygun olacak şekilde değişikliğe uğratılır.

GASROİNTESTİNAL KAN AKIMI—"SPLENİK DOLAŞIM"

Gastrointestinal sistemin kan damarları **Şekil 63-6**'da gösterilen, *splenik dolaşım* denilen daha yaygın bir sistemin parçasıdır. Bağırsağın kendisinden gelen kana ilave olarak dalak, pankreas ve karaciğerden gelen kan akımı bu dolaşımı oluşturur. Bu sistem öyle düzenlenmiştir ki, bağırsak, dalak ve pankreastan gelen kan, *portal ven* yardımıyla hemen karaciğere doğru yönlenir. Karaciğerde milyonlarca küçük *karaciğer sinüzoidi* içinden geçen kan son olarak *hepatik venler* yoluyla karaciğeri terk eder; buradan genel dolaşıma karışmak üzere vena kavaya boşalır. Karaciğerden geçen bu kan akımı, karaciğer sinüzoidlerini çevreleyen *retiküloendotelyal hücreler* tarafından gastro-intestinal kanaldan genel dolaşıma girebilecek bakterilerin ve parçacıklı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece potansiyel olarak zararlı olabilecek ajanların vücudun diğer bölgelerine doğrudan geçişleri engellenmiş olur.

Bağırsaklardan emilen *yağ içermeyen, suda eriyen besinlerin* çoğu (karbonhidratlar ve proteinler gibi) portal ven kanı ile aynı karaciğer sinüzoidlerine taşınır. Burada hem retiküloendotelyal hücreler ve hem de karaciğerin parankim hücrelerini oluşturan *hepatositler* kandan bu maddeleri alırlar ve emilen maddelerin 1/2 ile 3/4'ü geçici olarak buralarda depo edilir. Ayrıca bu besinlerin ara kimyasal işlemlerinin çoğu da karaciğerde yapılır. Karaciğerin beslenmeye ilişkin işlevleri Bölüm 68-72 arasında tartışılmıştır. Bağırsak kanalından emilen *yağların* hemen hemen tamamı *portal kanla değil,* lenfatik sisteme emilerek taşınır; daha sonra *torasik kanal* yoluyla karaciğeri atlayarak sistemik dolaşım kanına geçerler.



Şekil 63-6. Splenik dolaşım.

GASTROİNTESTİNAL KAN DAMARLARININ ANATOMİSİ

Şekil 63-7, ince ve kalın bağırsak duvarlarını arteryel sistemin dallanması yoluyla besleyen süperiyor ve inferiyor mezenterik arterlerin yer aldığı bağırsakların genel damarlanmasını göstermektedir. Mideyi besleyen çölyak arter şekilde gösterilmemiştir.

Bağırsak duvarına arter dalları girdiğinde bağırsak etrafında her iki yönde dağılan küçük dallara ayrılırlar. Bu dalların uçları, bağırsak duvarının antimezenterik kenarında karşı karşıya gelirler. Bu sirküler arterlerden çok daha ince olanları bağırsak duvarı içine girerler ve bağırsağın salgı ve emilim işlevlerini sağlamak amacıyla (1) kas lifleri boyunca, (2) villuslar içine ve (3) epitel altındaki submukozal damarlara doğru yayılırlar.

Şekil 63-8 çok sayıda kapillerlerden oluşan bir sistem ve birbiri ile ilişkili küçük arteriyol ve venülleri kapsayan ince bağırsak villusundan geçen kan akımının özel organizasyonunu göstermektedir. Arteriyol duvarlarının kas tabakası çok kalındır ve villus kan akımını kontrol etmede oldukça etkin rol oynar.

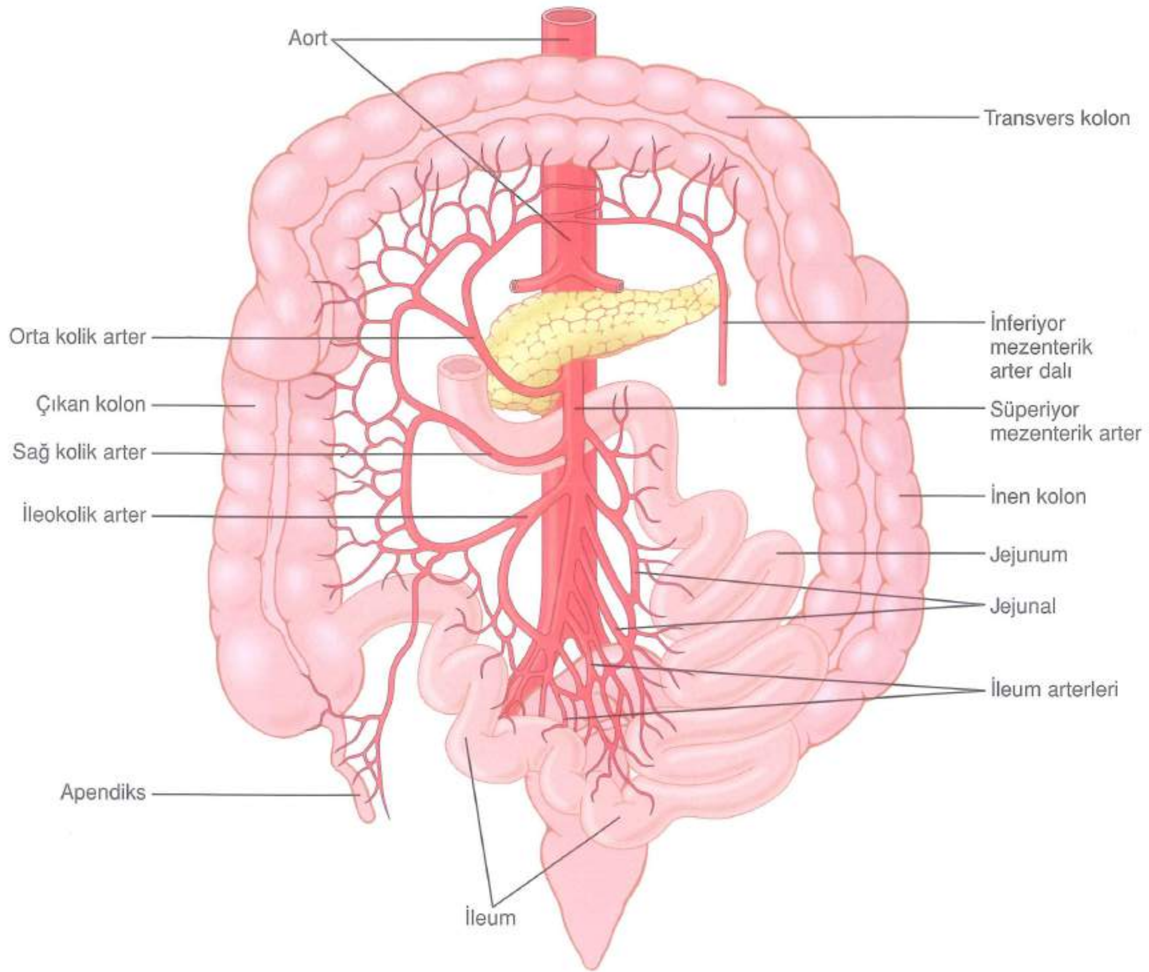
BAĞIRSAK AKTİVİTESİ VE METABOLİK FAKTÖRLERİN GASTROİNTESTİNAL KAN AKIMINA ETKİSİ

Normal şartlar altında, gastrointestinal kanalın her bir bölgesinin ve bağırsak duvarındaki her katmanın kan akımı, bölgesel aktivite düzeyi ile yakın ilişkilidir. Örneğin, besinlerin aktif emilimi sırasında villuslarda ve submukozanın komşu bölgelerinde kan akımı 8 kat veya daha fazla artabilir. Benzer şekilde, bağırsağın motor aktivitesindeki artma, bağırsağın kas tabakalarındaki kan akımında da artışa neden olur. Örneğin, yemekten sonra motor aktivite, salgı aktivitesi ve emilim aktivitesi birlikte artar. Benzer şekilde kan akımı da büyük ölçüde artar ve 2-4 saat sonra istirahat düzeyine geri döner.

Gastrointestinal Aktivite Sırasında Kan Akımı Artmasının Olası Nedenleri. Sindirim sisteminde etkinlik artışı sırasında, kan akımı artışının kesin nedenleri henüz açık değildir ama bazı gerçekler bilinmektedir.

Birincisi, sindirim işlemi sırasında intestinal kanal mukozasından bazı vazodilatatör maddeler salgılanır. Bunların çoğu *kolesistokinin, vazoaktif intestinal peptit, gastrin* ve *sekretin* gibi peptit hormonlardır. Bu hormonlar, Bölüm 64 ve 65'te görüleceği gibi, aynı zamanda bağırsağın bazı motor ve salgı aktivitelerinin kontrolü için de önemlidirler.

İkincisi, bazı gastrointestinal bezler *kallidin* ve *bradikinin* adı verilen iki kinini ve diğer bazı maddeleri de bağırsak duvarı içine salgılarlar. Bu kininler çok güçlü vazodilatatörlerdir ve salgı ile beraber artan mukoza kan akımının büyük bölümünün bu kininlerden kaynaklandığına inanılır.



Şekil 63-7. Mezenterik damar ağı ile bağırsaklara kan sağlanması.

Üçüncüsü, bağırsak duvarında *azalmış oksijen konsantrasyonunun* bağırsak kan akımını en az %50-100 oranında artırabilmesidir. Böylece bağırsak aktivitesi sırasında bağırsak duvarı ve mukozasının artmış metabolizma hızı, oksijen konsantrasyonunu vazodilatasyona yol açabilecek kadar düşürebilir. Oksijensizlik, artmış kan akımından sorumlu olduğu iyi bilinen bir vazodilatatör olan adenozinin serbestlenmesinde dört kat artışa neden olabilir.

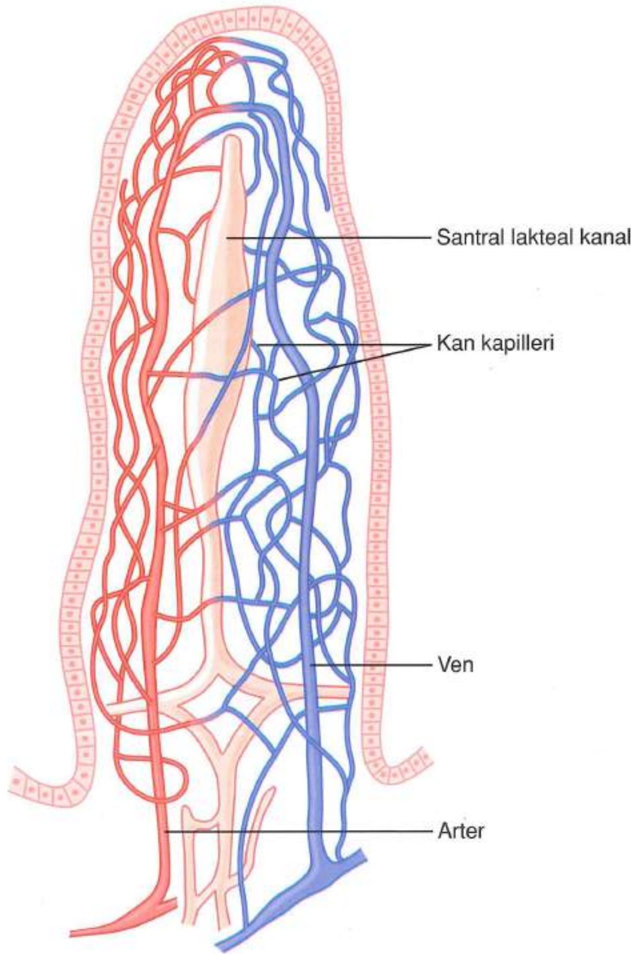
Böylece, artmış gastrointestinal aktivite sırasında artan kan akımının nedeni, olasılıkla yukarıda sayılan faktörlerin tümü veya çoğunluğuna ilave olarak, henüz tespit edilmemiş olanların bir bileşimidir.

Villuslarda Ters Kan Akımının Mekanizması. **Şekil 63-8**'de görüldüğü gibi villusun içine doğru olan arteryel akım ve villusun dışına olan venöz akım, birbirlerine ters yönlerdedir ve damarlar birbirleri ile yanyana sıkı bir ilişki içindedir. Bu vasküler düzenlenme nedeniyle kan oksijeninin çoğu villusun en ucuna kan içinde taşınmadan, doğrudan komşu venülün içine difüze olur. Oksijenin %80'i bu kısa döngü içinde kaldığından, villusun lokal metabolik işlevlerinde kullanılmaz. Villustaki bu tip ters akım mekanizmasının, Bölüm 29'da tartışıldığı gibi, böbrek medullası vaza rektalarındaki ters akım mekanizması ile aynı olduğu hatırlanacaktır.

Normal şartlar altında arteriyolden venüllere doğru bu oksijen şantı villuslar için çok zararlı değildir; ancak şok gibi bağırsaklarda kan akımının azaldığı hastalık durumlarında villus uçlarındaki oksijen açığı villusun ucu veya tamamında iskemik ölüme neden olacak kadar büyük olabilir ve villus parçalanabilir. Bu nedenle, birçok gastrointestinal hastalıkta villuslar ciddi olarak küntleşir ve gastrointestinal emilim kapasitesinin büyük ölçüde azalmasına neden olur.

GASTROİNTESTİNAL KAN AKIMININ SİNİRSEL KONTROLÜ

Mide ve *distal kolonun* parasempatiklerinin uyarılması bölgesel kan akımını artırır; aynı zamanda da bezlerin salgısında artma olur. Artmış kan akımı olasılıkla artmış bez



Şekil 63-8. Villusların kan akımının arteriyol ve venüllerde ters akımını gösteren mikrovasküler yapısı

aktivitesine sekonderdir ve sinirsel uyarılmanın doğrudan bir etkisi değildir.

Sempatik uyarı ise bütün sindirim kanalında arteriyollerin güçlü biçimde kasılmasına yol açarak kan akımını büyük ölçüde azaltır. Bu vazokonstriksiyondan birkaç dakika sonra "otoregülatuvar kaçış" denilen bir mekanizma ile kan akımı hemen hemen normal düzeylere döner. Bu durum, lokal metabolik vazodilatatör bir mekanizmadır ve sempatik vazokonstriksiyonun yarattığı iskemi ile ortaya çıkar. Böylece gastrointestinal bezlere ve kaslara gerekli olan besleyici kan akımının geri dönmesi sağlanmış olur.

Vücudun Diğer Bölümlerine Fazla Kan Akımı Gerektiğinde Gastrointestinal Kan Akımının Azaltılmasının Önemi. Bağırsaklardaki sempatik vazokonstriksiyonun temel önemi, ağır egzersizler sırasında iskelet kası ve kalp için fazla akım gerektiğinde, gastrointestinal ve diğer splenik kan akımını kısa süre için kesmesidir. Aynı zamanda kan akımının azalması nedeniyle hayati dokuların (özellikle kalp ve beyin) hücresel ölüm tehlikesine girdiği dolaşım şokunda, sempatik uyarılma splenik kan akımını saatlerce çok az bir düzeyde tutabilir.

Sempatik uyarılma aynı zamanda intestinal ve mezenterik venlerde güçlü bir vazokonstriksiyona neden olur. Venlerin hacmi azaltılır ve böylece büyük miktarda kanın dolaşımın diğer bölgelerine doğru yer değiştirmesi sağlanır. Hemorajik şok ve kan hacminin düştüğü diğer durumlarda bu mekanizma ile genel dolaşıma 200-400 ml ek kan desteği sağlanmış olur.

Kaynaklar

Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. News Physiol Sci 19:27, 2004.

Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP: Extrinsic primary afferent signalling in the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:286, 2013.

Campbell JE, Drucker DJ: Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab 17:819, 2013.

Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, et al: Hormonal signaling in the gut. J Biol Chem 289:11642, 2014.

Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.

Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2009.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Knowles CH, Lindberg G, Panza E, De Giorgio R: New perspectives in the diagnosis and management of enteric neuropathies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:206, 2013.

Lake JI, Heuckeroth RO: Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 305:G1, 2013.

Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches. News Physiol Sci 16:138, 2001.

Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.

Obermayr F, Hotta R, Enomoto H, Young HM: Development and developmental disorders of the enteric nervous system. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:43, 2013.

Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283:G1217, 2002.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:633, 2012.

Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.

Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system. Gastroenterology 135: 20, 2008.



Besinlerin Sindirim Kanalında İlerlemesi ve Karıştırılması

Besinlerin sindirim kanalında uygun bir şekilde işlenebilmesi ve emilmesi için sindirim kanalının her bölümünde yeterli sürede kalması gerekir. Buna ek olarak, uygun bir karıştırılma sağlanmalıdır. Her işlem aşamasında karıştırma ve ilerletme gereksinimi oldukça farklı olduğu için her basamağın zamanlaması çok sayıda hormon ve otonom sinir sistemi mekanizmalarıyla kontrol edilir; böylece işlemler ne çok hızlı, ne çok yavaş, en uygun hızda yürütülür.

Bu bölümde, bu hareketler ve özellikle bunları kontrol eden otomatik mekanizmalar tartışılmaktadır.

BESİN ALIMI

Kişinin alacağı besin miktarı, başlıca *açlık* diye adlandırılan, besine duyulan iç istek tarafından belirlenir. Bireyin tercihen aradığı besin tipi ise *iştah* tarafından belirlenir. Bu mekanizmalar vücut için yeterli besinin sağlanması için çok önemlidir ve beslenme ile ilgili konular Bölüm 72'de geniş olarak tartışılmıştır. Bu bölümde besin alımının mekanik yönleri, özellikle *çiğneme* ve *yutma* ele alınmıştır.

MASTİKASYON (ÇİĞNEME)

Dişler çiğneme işlevi için oldukça uygun olarak düzenlenmiştir. Ön dişler (kesiciler) kuvvetli bir kesme aktivitesi ve arka dişler (molarlar) ise öğütücü görevi yaparlar. Tüm çene kasları birlikte kasıldıklarında, alt ve üst çenedeki kesicilerin yaklaşık 25 kg'lık, molarların ise 90 kg'lık bir kuvvetle birbiri üzerinde kapanmalarını sağlayabilirler.

Çiğneme kaslarının çoğu, beşinci kranyal sinirin motor dalı tarafından inerve edilmekte ve çiğneme işlevi beyin sapındaki çekirdekler tarafından kontrol edilmektedir. Beyin sapı tat alma merkezlerindeki özgül retiküler alanların uyarılması ritmik çiğneme hareketlerine neden olur. Ayrıca hipotalamus, amigdala ve hatta serebral korteksteki tat ve koku ile ilgili duysal alanlara yakın bölgelerin uyarılması da çiğnemeye yol açabilir.

Çiğneme işleminin çoğu *çiğneme refleksi* ile gerçekleştirilir. Ağızda besin lokması (bolus) bulunması, ilk olarak çiğneme kaslarında refleks baskılama yaratarak alt çenenin düşmesine neden olur. Bu düşme çene kaslarında *geritepme* şeklinde kasılmaya yol açan gerilme refleksini başlatır. Çene otomatik olarak yükselerek dişlerin birbiri üzerine kapanmasına neden olur ve aynı zamanda lokmayı tekrar ağız mukozasına karşı bastırarak, bir kere daha çene kaslarının baskılanmasına yol açarak çenenin düşmesine ve bir kez daha geri tepmeye izin verir. İşlem böylece tekrarlanır.

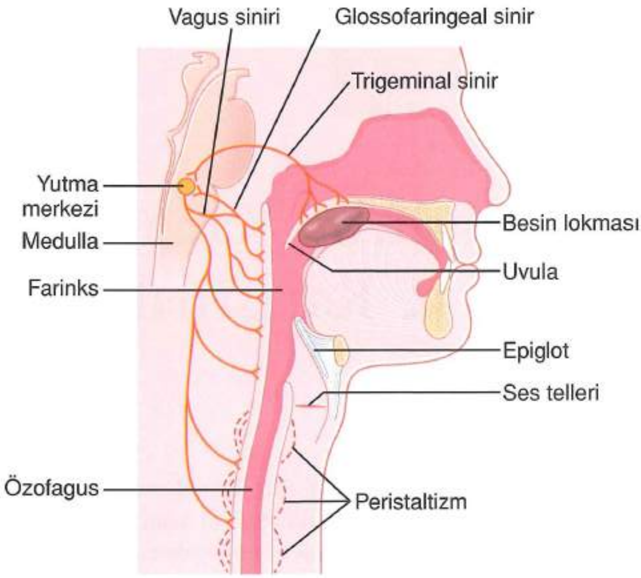
Çiğneme bütün besinler için önemli olmakla beraber özellikle meyveler ve çiğ sebzeler için çok daha önemlidir. Çünkü bunların besin değeri olan bölümlerinin etrafı sindirilemeyen selüloz zarlarla çevrilidir. Besleyici bölümün açığa çıkması ve kullanılabilmesi için bu zarların parçalanması gereklidir. Ayrıca çiğneme, besinlerin sindirilmesine aşağıda belirtilen nedenden dolayı da yardımcı olur: *Sindirim enzimleri sadece besin parçacıklarının yüzeyine etki ettikleri için,* sindirim hızı büyük ölçüde bağırsak salgılarının etkilediği besinin toplam yüzey alanına bağımlıdır. Buna ilaveten, besinin öğütülerek çok küçük parçacıklara ayrılması gastrointestinal kanal mukozasını zedelenmekten korur ve besinin mideden ince bağırsağa, oradan da kanalın diğer bölümlerine geçmesini kolaylaştırır.

YUTMA (DEGLUTASYON)

Yutma karışık bir mekanizmadır, çünkü farinks yutma işlevini gerçekleştirmesine ek olarak solunumda da rol oynar. Yutma işlemi esnasında sadece birkaç saniye için farinks besinin geçtiği bir yol görevi yapar. Yutma nedeniyle solunumun durması özellikle önemlidir.

Yutma genel olarak şu evrelere ayrılır: (1) *İstemli evre,* yutma işlemini başlatır; (2) *Farinks evresi,* istemsiz olarak gelişir ve besinin farinksten özofagusa geçişini sağlar; (3) *Özofagus evresi,* bu da istemsiz bir fazdır. Farinksten gelen besinin mideye taşınmasını gerçekleştirir.

Yutmanın İstemli Evresi. **Şekil 64-1**'de görüldüğü gibi, besin yutulmaya hazır olduğu zaman, dilin "istemli" olarak damak üzerinde yukarıya ve geriye doğru yaptığı basınçla dille damak arasında sıkıştırılır ve geriye doğru farinkse yuvarlanır. Bundan sonra yutma tamamen -ya da hemen hemen tamamen- otomatik hale gelmiştir ve genellikle durdurulamaz.



Şekil 64-1. Yutma mekanizması.

Yutmanın İstemsiz Farinks Evresi. Besin bolusu ağzın gerisine ve farinkse itildiği zaman farinks girişinin etrafındaki, özellikle tonsilla pilileri üzerinde bulunan *epitelin yutma reseptör alanlarını* uyarır. Buradan başlayan uyarılar beyin sapına geçerek aşağıda belirtildiği gibi, farinks kaslarında birbirini izleyen bir dizi otomatik kasılmaları başlatır:

1. Yumuşak damak burun deliklerinin arka ucunu kapatmak üzere yukarı çekilir ve besinin burun boşluklarına kaçması önlenir.
2. Farinksin her iki yanında yer alan palatofaringeal kıvrımlar birbirleri ile karşı karşıya gelecek şekilde içe doğru çekilirler. Bu şekilde farinks kıvrımları besinin arka farinkse geçebileceği sagital bir yarık oluşturur. Bu yarık seçici davranarak yeterli derecede çiğnenmiş besinin rahatlıkla geçmesine izin verirken, büyük maddelerin geçişini engeller. Yutmanın bu evresi 1 saniyeden daha az sürede tamamlandığı için, herhangi büyük bir maddenin farinksten özofagusa geçişi büyük ölçüde engellenir.
3. Larinksin ses telleri kuvvetlice birbirine yaklaştırılır ve boyun kasları aracılığıyla larinks yukarı ve öne doğru çekilir. Bu olaya epiglottisin yukarı hareketini engelleyen ligamentler de eşlik eder ve epiglottisin geriye doğru sarkarak larinksin açıklığını kapatmasına neden olur. Bütün bunlar birlikte besinin burun ve trakeaya geçmesini engeller. En önemlisi, ses tellerinin birbirine çok sıkı yaklaşmasıdır. Epiglottis besinin ses tellerine kadar gelmesini engellemeye yardım eder. Ses tellerinin ya da bunların birbirine yaklaşmasını sağlayan kasların harabiyeti, boğulmaya neden olabilir.
4. Larinksin yukarıya doğru hareketi özofagusun başlangıç kısmını da yukarı çeker ve genişletir. Aynı zamanda özofagus kas çeperinin 3-4 santimetrelik üst kısmı gevşer. *Üst özofagus sfinkteri* ya da *faringoözofagal sfinkter* de denilen bu bölümün gevşemesiyle besin arka farinksten üst özofagusa kolayca ve serbestçe geçer. Bu sfinkter yutma aralarında kuvvetle kasılı kalarak solunum sırasında havanın özofagusa gitmesini engeller. Larinksin yukarı doğru hareketi aynı zamanda epiglottisi de besinin geçiş yolundan kaldırır ve böylece besin genelikle epiglottisin üzerinden değil, yanlarından geçer. Bu da besinin trakeaya girmesine karşı diğer bir koruyucu faktör oluşturur.
5. Larinks yükseldiğinde ve faringoözofagal sfinkter gevşediğinde, bununla eşzamanlı olarak yutağın kas duvarı tümüyle kasılır. Yutağın üst bölümünden başlayan ve aşağıya doğru yayılan hızlı bir peristaltik dalga orta ve alt yutak bölgelerine ve daha sonra özofagusa geçer. Bu da besinin özgofagusta peristaltizmle ilerlemesini sağlar.

Yutmanın farinks evresinin mekaniğini özetlersek: Trakea kapatılır, özofagus açılır, farinksin sinir sistemi tarafından başlatılan hızlı bir peristaltik dalga lokmayı üst özofagusa geçmeye zorlar ve bu işlerin tümü 2 saniyeden daha kısa sürede gerçekleşir.

Yutmanın Farinks Evresinin Sinirsel Olarak Başlatılması. Yutmanın farinks evresinin başlaması için ağzın arka bölümü ve farinksin dokunma uyarılarına karşı en duyarlı alanları, faringeal açıklığın etrafında bir halka şeklinde uzanır. En fazla duyarlığı ise tonsilla pilileri içinde bulunanlar gösterir. Bu alanlardan kaynaklanan uyarılar, trigeminus ve glossofaringeus sinirlerinin duysal bölümleriyle, medulla oblongataya, ağızdan gelen tüm duysal uyarıları alan *traktus solitarius* veya onunla yakın ilişkili bir alana taşınırlar.

Bundan sonra yutma işleminin ardışık evreleri beyin sapında sırasıyla medullanın retiküler formasyonu ve ponsun alt bölgelerine dağılmış olan nöron alanları tarafından otomatik olarak kontrol edilir. Yutma refleksinin seyri, bir yutmadan diğerine hep aynıdır ve tüm döngü süresi de bir yutmadan ötekine hep sabit kalır. Medulla ve ponsun alt bölümünde bulunan ve yutmayı kontrol eden alanların tümü birlikte *deglutisyon* ya da *yutma merkezi* olarak adlandırılır.

Yutma merkezinden farinks ve üst özofagusa giderek yutmaya neden olan motor uyarılar, sırasıyla 5., 9., 10. ve 12. kranyal sinirler ve hatta birkaç süperiyor servikal sinirle taşınırlar.

Özet olarak, yutmanın farinks evresi temelde refleks bir olaydır. Hemen daima besinin ağzın arka tarafına doğru istemli olarak itilmesiyle başlatılır; bu, istemsiz olarak faringeal duysal reseptörleri uyararak yutma refleksini başlatır.

Yutmanın Farinks Evresinin Solunuma Etkisi. Yutmanın farinks evresinin tümü 6 saniyeden daha kısa bir

sürede gerçekleşir. Dolayısıyla solunum normal solunum döngüsünün sadece kısa bir döneminde durur. Yutma merkezi bu sırada özellikle medullanın solunum merkezini baskılar ve yutmanın gerçekleşmesine izin vermek için solunum döngüsünü herhangi bir noktasında durdurur. Kişi konuşurken bile olsa, yutma çok zor farkedilebilecek kadar kısa bir süre için solunumu durdurur.

Yutmanın Özofagus Evresi İki Tip Peristaltik Dalga İçerir. Özofagusun temel fonksiyonu besini yutaktan mideye iletmektir ve özofagusun hareketleri özellikle bu işlev için organize olmuştur.

Özofagusta normal olarak iki tip peristaltik hareket görülür: Bunlar, *primer peristaltizm* ve *sekonder peristaltizm* dir. Primer peristaltizm, basitçe, yutmanın farinks evresi sırasında farinkste başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalganın devamıdır. Bu dalga farinksten mideye kadar tüm yolu 8-10 saniye içinde geçer. Dik pozisyonda duran bir kişide, yutulan besin özofagusun alt ucuna peristaltik dalgadan daha hızlı, yaklaşık 5-8 saniyede ulaşır; çünkü bu durumda yer çekimi de besini aşağıya çekmek için ek bir kuvvet uygulamaktadır.

Eğer primer peristaltik dalga özofagusa giren besinin tümünü mideye gönderemezse, özofagusta kalan besinin özofagus duvarını germesi sonucu *sekonder peristaltik* dalgalar gelişir ve besinin hepsi mideye boşalıncaya kadar bu dalgalar devam eder. Sekonder dalgalar kısmen özofagusun miyenterik sinir sistemi içindeki iç sinirsel devreler, kısmen de vagusun aferent lifleri ile özofagustan medullaya, oradan da *glossofaringeal* ve *vagal eferent lifler* ile tekrar özofagusa iletilen refleksler aracılığıyla başlatılır.

Farinks ve özofagusun üçte birlik üst bölümünün kas yapısı *çizgili kas* tipindedir. Bu nedenle, bu bölgelerde oluşan peristaltik dalgalar sadece glossofaringeus ve vagus sinirleri içindeki somatik sinir uyarıları tarafından kontrol edilir. Özofagusun üçte iki alt bölümünün kas yapısı *düz kas* niteliğindedir. Ancak özofagusun bu bölgesi de miyenterik sinir sistemi ile olan bağlantıları dolayısıyla vagus sinirleri tarafından kontrol edilir. Özofagusa giden vagus sinirleri kesildiği zaman özofagusun miyenterik ağı birkaç gün içinde yeteri kadar duyarlı hale gelerek, vagus refleksinin desteği olmadan da kuvvetli sekonder peristaltik dalgalara neden olabilir. Böylece beyin sapındaki yutma refleksinin paralizisinden sonra özofagusa tüple veya diğer yollarla verilen besin buradan kolaylıkla mideye geçer.

Midenin Karşılayıcı Gevşemesi. Özofagus peristaltik dalgası mideye doğru yöneldiğinde miyenterik baskılayıcı nöronlarla taşınan bir gevşeme dalgası peristaltizme öncülük eder. Daha sonra, bu dalga özofagusun alt ucuna ulaştığında midenin tamamı ve hatta daha az oranda duodenum gevşer ve böylece yutma işlemi sırasında özofagusun aşağısına itilen besini almak üzere hazır hale gelirler.

Alt Özofagus Sfinkterinin (Gastroözofagal Sfinkter) Fonksiyonu. Özofagusun alt ucunun mide ile birleştiği noktanın yaklaşık 3 santimetre kadar üstünde yer alan özofagus sirküler kası, *alt özofagus sfinkteri* ya da *gastroözofagal sfinkter* olarak görev yapar. Bu büzücü kas, normalde yaklaşık 30 mm Hg'lık bir lümen içi basınçla tonik olarak kasılı durumda bulunur. Buna karşılık özofagusun üst ve alt sfinkterleri arasındaki orta kısmı normalde gevşek durumdadır. Peristaltik yutma dalgası özofagusun alt kısmına geçtiği zaman, "karşılayıcı gevşemesi" peristaltik dalgadan önce alt özofagus sfinkterlerini gevşetir ve yutulan besinin kolayca mideye geçmesine izin verir. Seyrek olarak sfinkter yeterince gevşeyemez ve bunun sonucunda *akalazya* adı verilen durum meydana gelir. Bu durum Bölüm 67'da tartışılmıştır.

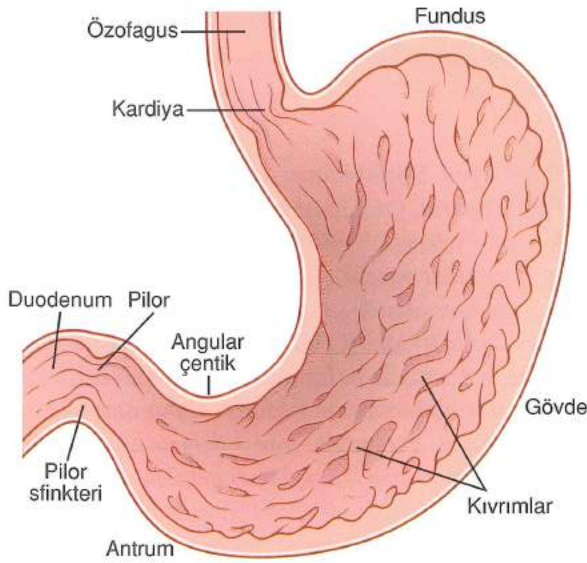
Mide içeriği yüksek oranda asittir ve birçok proteolitik enzim içermektedir. Özofagus mukozası, özofagusun sekizde birlik alt kısmı hariç, mide salgılarının sindirici etkisine karşı uzun süre direnç gösteremez. Alt özofagus sfinkterinin tonik kasılması, anormal durumlar dışında, mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasının (reflü) önlenmesine yardım eder.

Özofagus Alt Ucunun Kapak Gibi Kapanması Reflünün Önlenmesinde Ek Koruma Sağlar. Reflüyü önleyen bir diğer etken de, özofagusun mideye ulaşmadan önce diyaframın hemen altında bulunan kısa bölümde oluşturduğu kapak benzeri bir mekanizmadır. Karın içi basıncının artması özofagusu bu noktada içeri doğru çöktürür, aynı anda mide içi basıncı da yükseltir. Özofagusun alt bölümünün bu kapak benzeri kapanışı, yüksek karın basıncının mide içeriğini özofagusa geçmeye zorlamasını önler. Aksi takdirde, her yürüdüğümüzde, öksürdüğümüzde ya da derin nefes aldığımızda mide asidi özofagusa geçerdi.

MİDENİN MOTOR FONKSİYONLARI

Midenin motor işlevleri üç grupta toplanabilir. Bunlar, (1) çok miktarda besinin mide, duodenum ve alt intestinal yolda işlenebilecek duruma gelinceye kadar depo edilmesi, (2) bu besinlerin *kimus* adı verilen yarı sıvı hale gelinceye kadar mide salgılarıyla karıştırılması ve (3) ince bağırsaklarda sindirim ve emilim için yeterli süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş bir şekilde mideden ince bağırsağa boşaltılmasıdır.

Şekil 64-2 midenin temel anatomik yapısını göstermektedir. Mide, anatomik olarak genellikle iki temel bölüme ayrılabilir: *(1) gövde ve* (2) *antrum*. Fizyolojik olarak



Şekil 64-2. Midenin fizyolojik anatomisi.

daha uygun şekilde ikiye ayrılması da: (1) *"orad"* (ağza yakın) bölüm, gövdenin yaklaşık ilk üçte ikilik kısmı ve (2) *"kaudad"* (kuyruğa yakın) bölüm, midenin kalan kısmı ile antrumu içerir.

MİDENİN DEPO İŞLEVİ

Besin mideye girdiğinde, yeni gelen besin özofagal açıklığa, ilk gelen besin mide dış duvarına, son gelen besin de özofagus açıklığına yakın olacak şekilde, midenin ağza yakın bölümünde iç içe halkalar oluşturur. Normal olarak besin mideyi gerdiği zaman mideden beyin sapına giden ve tekrar mideye geri dönen "vagovagal refleks" mide gövdesinin kas çeperindeki gerimi azaltır. Çeper dışarıya doğru esneyerek tamamiyle gevşer ve 0.8-1.5 litreye varabilen miktarda besini depolayabilir. Bu sınıra ulaşıncaya kadar midenin içindeki basınç düşük düzeyde kalır.

MİDEDE BESİNİN KARIŞTIRILMASI VE İLERLETİLMESİ –MİDE DUVARININ TEMEL ELEKTRİKSEL RİTMİ

Midenin sindirim sıvıları, küçük kurvatur üzerindeki bir hat hariç, mide gövdesinin tamamını kaplayan *mide bezleri* tarafından salgılanır. Bu salgılar midenin mukoza yüzeyindeki depolanmış besinle hemen temasa geçerler. Midede besin bulunduğu sürece, *karıştırıcı dalgalar* olarak da adlandırılan zayıf peristaltik *sıkıştırma dalgaları,* her 15-20 saniyede bir olmak üzere, mide duvarının orta kısmından başlayarak çeper boyunca antruma doğru ilerlerler. Bu dalgalar bağırsak duvarı tarafından Bölüm 63'de tartışılan *temel elektriksel ritm* tarafından başlatılır ve mide duvarının içinde kendiliğinden oluşan elektriksel "yavaş dalgalar"dan oluşur. Sıkıştırma dalgaları midenin gövdesinden antruma ilerledikçe şiddetlenir. Hatta bir kısmı çok şiddetlenerek, antral içeriği giderek daha yüksek basınç altında pilora ilerlemeye zorlayan güçlü *peristaltik aksiyon potansiyellerle* yönlendirilmiş daraltıcı halkaların oluşmasını sağlar.

Bu daraltıcı halkalar, aynı zamanda mide içeriğinin karıştırılmasında aşağıdaki yolla önemli bir rol oynarlar: Bir peristaltik dalga antrum duvarından pilora doğru her inişinde, antrum içindeki besin içeriğini derinlemesine karıştırır. Pilorun açıklığı küçük olduğundan her peristaltik dalga ile ancak birkaç mililitre veya daha az antrum içeriği duodenuma geçer. Ayrıca, her peristaltik dalga pilora ulaştığında, pilorun kendisi de kasılarak daha fazla boşalmayı engeller. Bundan dolayı antrum içeriğinin çoğu, peristaltik halkadan midenin gövdesine geri püskürtülür. Böylece, peristaltik daraltıcı halka hareketi, bu geri püskürtme olayı ile birleşerek midede "retropulsiyon" (geri itme) denilen son derece önemli bir karıştırma mekanizması oluşturur.

Kimus. Besinlerin mide salgılarıyla karıştırıldıktan sonra oluşan karışımın bağırsağa geçen şekline *kimus* denir. Mideden ayrılan kimusun sıvılık derecesi besin ile mide salgılarının görece miktarlarına ve oluşan sindirimin derecesine bağlıdır. Kimusun görüntüsü bulanık, yarı sıvı ya da hamur gibidir.

Açlık Kasılmaları. Midede besin bulunduğu zaman oluşan peristaltik kasılmaların yanısıra, *açlık kasılmaları* adı verilen bir diğer şiddetli kasılma tipi daha vardır. Açlık kasılmaları sıklıkla, *mide birkaç saat ya da daha uzun süre boş kaldığı zaman* ortaya çıkar. Bunlar esasen midenin *gövdesindeki* ritmik peristaltik kasılmalardır. Çok şiddetlendikleri zaman birbirleriyle birleşerek 2-3 dakika devam eden tetanik kasılmalara sebep olurlar.

Açlık kasılmaları gastrointestinal tonusun yüksek olduğu genç ve sağlıklı kişilerde çok daha güçlüdür. Ayrıca kan şekeri düzeyi düştüğü zaman da büyük ölçüde artar. Midede açlık kasılmaları ortaya çıktığı zaman, kişi çoğu kez mide bölgesinde *açlık krampları* olarak adlandırılan ağrı duyusu hisseder. Açlık krampları çoğunlukla son besin alımının üzerinden 12-24 saat geçtikten sonra başlar; açlık devam ederse 3-4 gün içinde en şiddetli düzeyine ulaşır ve ilerleyen günlerde giderek zayıflar.

MİDENİN BOŞALMASI

Mide boşalması, mide antrumunun şiddetli peristaltik kasılmaları ile sağlanır. Bu sırada, pilorda kimusun geçişine karşı değişik derecelerde oluşan direnç, boşalmaya karşı koyar.

Mide Boşalması Sırasında Oluşan Antrumun Şiddetli Peristaltik Kasılmaları—"Pilor Pompası." Midenin ritmik kasılmaları çoğu zaman zayıftır ve temel olarak besinlerin mide salgılarıyla karıştırılmasında görev alırlar. Bununla birlikte, besinlerin midede bulunduğu sürenin yaklaşık yüzde 20'sinde kasılmalar şiddetli hale gelir. Midenin ortasında başlayan ve kaudad mideye doğru yayılan bu kasılmalar çok sıkı, halka biçiminde daralmalar yapar ve midenin boşalmasını sağlayabilirler. Mide boşaldıkça bu kasılmalar mide gövdesinin daha yukarı kesimlerinden başlayarak gövdenin daha aşağı bölümlerinde depo edilmiş besinleri dereceli olarak ayırır ve bunları antrumdaki kimusa katarlar. Bu yoğun peristaltik dalgalar çoğu kez 50-70 santimetre su basıncı yaratırlar ve bu değer normal karıştırıcı tipteki peristaltik dalgalardan 6 kat daha kuvvetlidir.

Pilorun tonusu normal olduğu zaman, her güçlü peristaltik dalga birkaç mililitre kimusu duodenuma iter. Böylece peristaltik dalgalar "pilor pompası" diye adlandırılan bir pompalama olayı gerçekleştirirler.

Mide Boşalmasının Kontrolünde Pilorun Rolü. Midenin alt ucundaki açıklığını *pilor* oluşturur. Burada sirküler kasların kalınlığı mide antrumunun daha önceki bölümlerinden yüzde 50-100 kadar daha fazladır ve hemen her zaman hafif tonik kasılma halindedir. Bu nedenle pilorun sirküler kasları *pilor sfinkteri* olarak adlandırılır.

Pilor sfinkterinin tonik kasılmasına rağmen, pilor çoğunlukla su ve diğer sıvıların mideden rahatlıkla boşalabilmesine izin verecek kadar açılır. Diğer taraftan, besin parçacıklarının kimus içinde karışıp hemen hemen sıvı hale gelinceye kadar geçişini genellikle pilor kasılması engeller. Kısaca tartışıldığı üzere, pilor kasılmasının derecesi mide ve duodenumun her ikisinden gelen sinirsel ve humoral refleks sinyallerinin etkisi altında artırılabilir veya azaltılabilir.

MİDE BOŞALMASININ DÜZENLENMESİ

Mide boşalmasının hızı, hem mide ve hem de duodenumdan gelen sinyaller tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, sinyallerin büyük kısmı duodenumdan kaynaklanır ve kimusun duodenuma boşalma hızının ince bağırsaktaki sindirim ve emilim hızından büyük olmamasını sağlayacak biçimde bir kontrol sağlar.

Boşalmayı Hızlandıran Mideye Ait Faktörler

Midedeki Besin Hacminin Boşalma Hızına Etkisi. Midede besin miktarının artması midenin boşalma hızını artırır. Ancak bu hızlı boşalma tahmin edilen nedenlerden dolayı olmaz. Artan boşalmanın nedeni mide içindeki besinin depo basıncının artışı değildir; çünkü normal sınırlar içinde hacimdeki artış basıncı bu derecede artırmaz. Halbuki, mide duvarının gerilmesi çeperde bulunan ve temelde pilor pompasının aktivitesini büyük ölçüde uyaran yerel miyenterik refleksleri ortaya çıkarır ve aynı zamanda piloru hafifçe baskılar.

Gastrin Hormonunun Mide Boşalmasına Etkisi. Bölüm 65'de anlatıldığı gibi midenin gerilmesi ve mide içinde bazı tipte besinlerin (özellikle et sindirim ürünlerinin) bulunması, antrum mukozası G hücrelerinden *gastrin* hormonunun salgılanmasına neden olur. Bu hormon mide bezlerinden yüksek oranda asidik mide sıvısının salgılanmasına neden olan güçlü etkilere sahiptir. Gastrin midenin gövde bölümünün motor işlevlerini de hafiften orta dereceye kadar bir miktar uyarır. En önemlisi, pilor pompasının aktivitesini artırma etkisidir. Dolayısıyla gastrin mide boşalmasını uyarmaktadır.

Mide Boşalmasını Baskılayan Güçlü Duodenal Faktörler

Doudenumdan Kaynaklanan Enterogastrik Sinir Reflekslerinin İnhibitör Etkisi. Besin duodenuma girdiği zaman duodenum çeperinden kaynaklanan birçok sinir refleksi geriye mideye iletilir ve duodenumdaki kimus hacmi çok fazla olduğunda mide boşalmasını yavaşlatır ya da tamamen durdururlar. Bu refleksler üç yol izlerler: (1) Bağırsak duvarı içindeki enterik sinir sistemi üzerinden doğrudan duodenumdan mideye ulaşırlar, (2) ekstrensek sinirler üzerinden prevertebral sempatik gangliyonlara gider ve sonra baskılayıcı sempatik sinir lifleri üzerinden geriye mideye dönerler ve (3) muhtemelen küçük bir bölümü vagus sinirleri üzerinden beyin sapına ulaşır ve burada vagusla mideye taşınan normal uyarıcı sinyalleri baskılarlar. Bütün bu paralel refleksler mide boşalması üzerine iki şekilde etki eder: Birincisi, bu refleksler "pilor pompasının" itici kasılmalarını kuvvetle baskılarlar; ikincisi, pilor sfinkterinin tonusunu artırırlar.

Duodenumda sürekli olarak kontrol edilen ve enterogastrik inhibitör refleksleri uyarabilen faktörler şunlardır:

1. Duodenumun gerilmesi
2. Duodenum mukozasının herhangi bir yerinde iritasyon bulunması
3. Duodenum kimusunun asitlik derecesi
4. Kimusun ozmolarite derecesi

5. Kimusta bazı yıkım ürünlerinin, özellikle proteinlerin yıkım ürünlerinin ve belki daha az oranda yağ ürünlerinin bulunması

Enterogastrik inhibitör refleksler, özellikle duodenumdaki kimus içinde bulunan iritan maddelere ve asidin varlığına duyarlıdırlar ve 30 saniye gibi kısa bir süre içinde kuvvetle aktif hale gelirler. Örneğin, duodenumdaki kimusun pH'sı 3,5-4'ün altına düştüğünde, duodenum kimusu, pankreas salgıları ve diğer salgılarla nötralize edilinceye kadar, refleksler daha fazla miktarda asitli mide içeriğinin doudenuma geçmesini durdurur.

Protein sindiriminin yıkım ürünleri de inhibitör enterogastrik reflekse yol açarak midenin boşalmasını yavaşlatır. Böylece ince bağırsak ve duodenumda yeterli bir protein sindirimi için gerekli zamanı sağlarlar.

Son olarak, hipotonik ya da hipertonik sıvılar (özellikle hipertonik olanlar) baskılayıcı refleksler başlatırlar. Bu şekilde izotonik olmayan sıvıların ince bağırsağa hızlı akması engellenir, böylece bağırsak içeriğinin emilimi sırasında hücredışı sıvı elektrolit konsantrasyonlarında meydana gelebilecek olan ani değişiklikler de önlenir.

Mide Boşalmasını Baskılayan Duodenum Kaynaklı Hormon Aracılı Geribildirim-Yağların ve Kolesistokinin Hormonunun Rolü. Mide boşalmasını bağırsağın üst kısmından serbestlenen hormonlar da baskılar. Bu inhibitör hormonların serbestlenmesini sağlayan uyarının temeli duodenuma yağların girişidir. Diğer besin tipleri de hormonları daha düşük düzeyde de olsa artırabilir.

Duodenuma giren yağlar, epitel hücrelerinin üzerindeki "reseptörlere" bağlanarak ya da diğer bazı yollarla duodenum ve jejunum epitelinden birçok farklı hormonun salgılanmasına neden olurlar. Hormonlar kan yoluyla mideye taşınırlar ve midede pilor pompasının aktivitesini baskılarlar; aynı zamanda pilor sfinkterinin kasılma gücünü de hafifçe artırırlar. Bu etkiler önemlidir; çünkü yağlar diğer maddelerin çoğundan daha yavaş sindirilirler.

Midenin hormon aracılı geribildirimle baskılanmasına hangi hormonun neden olduğu kesin olarak açık değildir. En etkili olanı, kimustaki yağlı maddelere yanıt olarak jejunum mukozasından serbestlenen *kolesistokinin* (CCK) gibi görünmektedir. Bu hormon gastrinin neden olduğu mide motilitesindeki artışı engellemek için bir baskılayıcı gibi hareket eder.

Mide boşalmasının diğer olası baskılayıcı hormonları *sekretin* ve *gastrik inhibitör peptid* (GIP; *glikoz bağımlı insülinotropik peptid* olarak da bilinir)'dir. Sekretin, başlıca mideden salgılanıp pilordan duodenuma geçen mide asidine yanıt olarak duodenum mukozasından salgılanır. GIP hormonu gastrointestinal motilitenin azalmasında genel fakat zayıf bir etkiye sahiptir.

GIP, kimustaki yağlara ve daha az ölçüde de karbonhidratlara yanıt olarak ince bağırsağın üst kesiminden salgılanır. GIP'in bazı koşullarda mide hareketlerini baskıladığı bilinmekle beraber, fizyolojik konsantrasyonlardaki başlıca etkisi, olasılıkla pankreastan insülin salgısını uyarmaktır.

Bu hormonlar kitapta çeşitli yerlerde, özellikle Bölüm 65'de, safra kesesinin boşalması ve pankreas salgısının kontrolü ile ilgili olarak daha geniş biçimde tartışılmıştır.

Özet olarak, fazla miktarda, özellikle asitli ya da yağlı kimusun, mideden duodenuma girmesiyle ortaya çıkan çeşitli hormonların, midenin boşalmasını baskıladıkları bilinmektedir. Olasılıkla CCK bunların en önemlisidir.

Mide Boşalması Kontrolünün Özeti

Midenin boşalması, bir dereceye kadar midenin dolma derecesi ve gastrinin mide peristaltizmini uyarıcı etkisi gibi mide faktörleri tarafından kontrol edilir. Muhtemelen, mide boşalmasının daha önemli olan kontrolü, duodenumdan kaynaklanan hem enterogastrik sinir sistemi geribildirim reflekslerine ve hem de CCK tarafından sağlanan hormon aracılı geribildirim sinyallerine dayanır. Bu iki geri bildirimle baskılayıcı mekanizma (1) ince bağırsak içinde fazla kimus bulunduğu veya (2) kimusun çok asitli olduğu, çok fazla işlenmemiş protein ya da yağ içerdiği, hipotonik, hipertonik veya iritan olduğu zaman birlikte çalışarak boşalmayı yavaşlatır. Bu yolla mide boşalmasının hızı, ince bağırsağın işleme tabi tutabileceği kimus miktarına göre sınırlandırılmış olur.

İNCE BAĞIRSAK HAREKETLERİ

Gastrointestinal kanalın diğer bölümlerinde olduğu gibi, ince bağırsak hareketleri de *karıştırıcı* ve *ilerletici kasılmalar* olarak ikiye ayrılabilir. Ancak, bu ayırım büyük ölçüde yapaydır. Çünkü, temelde ince bağırsağın bütün hareketleri, en azından bir dereceye kadar, hem karıştırma hem de kimusu ilerletme işlemi yaparlar. Bu işlemlerin genel sınıflaması aşağıda verilmiştir.

KARIŞTIRICI KASILMALAR (BÖLÜMLEME KASILMALARI)

İnce bağırsağın bir bölümü, kimusun etkisiyle genişlediği zaman, bağırsak duvarının gerimi bağırsak boyunca belirli aralıklarla yerleşmiş ve bir dakikadan az süren daraltıcı kasılmalar yaratır. Bu kasılmalar, **Şekil 64-3**'de gösterildiği gibi ince bağırsağın "bölümlenmesine (segmentasyon) neden olur. İnce bağırsağın bölümlere ayrılması bağırsağa bir sosis zinciri görünümü verir. Bölümlenme kasılmalarının bir dizisi gevşediğinde yeni bir dizi başlar, ancak bu kez kasılmalar ağırlıklı olarak önceki kasılmalar arasında yeni noktalarda oluşur. Bu nedenle, segmentasyon kasılmaları kimusu genellikle dakikada 2 veya 3 defa "parçala-



Şekil 64-3. İnce bağırsağın bölümleme (segmentasyon) harekeleri.

ra böler" ve bu yolla besin partiküllerinin ince bağırsağın salgılarıyla giderek artan biçimde karışması sağlanır.

İnce bağırsaktaki segmentasyon kasılmalarının en yüksek frekansı, bağırsak duvarı içindeki, Bölüm 63'de temel elektriksel ritm olarak açıklanan, *elektriksel yavaş dalgaların* frekansı tarafından belirlenir. Çünkü bu frekans, duodenum ve proksimal jejunumda normalde dakikada yaklaşık 12'nin üzerinde değildir; bu alanlardaki segmentasyon kasılmalarının en yüksek frekansı da dakikada yaklaşık 12'dir. Ancak bu durum sadece aşırı uyarılma durumlarında oluşur. Terminal ileumda ise en yüksek frekans genellikle dakikada 8-9 kasılmadır.

Enterik sinir sisteminin uyarıcı aktivitesi atropin ilacıyla durdurulduğunda segmentasyon kasılmaları çok zayıflar. Yani, düz kaslardaki yavaş dalgaların kendisi segmentasyon kasılmalarına yol açsa bile, arka planda enterik sinir sistemi, özellikle miyenterik ağ tarafından uyarılmazlarsa bu kasılmalar etkili olamaz.

İLERLETİCİ HAREKETLER

İnce Bağırsaklarda Peristaltizm. Kimus, ince bağırsak boyunca *peristaltik dalgalar* tarafından ilerletilir. Bu dalgalar ince bağırsağın her bölümünde oluşabilir ve bunlar bağırsağın üst ucunda daha hızlı, alt ucunda ise daha yavaş olmak üzere anal yönde 0.5-2.0 cm/sn'lik bir hızla hareket ederler. Bu dalgalar normalde zayıftır ve çoğunlukla 3-5 cm, nadir olarak 10 cm'den biraz fazla ilerledikten sonra sönerler. Bu nedenle, kimusun hareketi de çok yavaş olur. İnce bağırsak boyunca kimusun *net* hareket ortalaması sadece 1 cm/dk'dır. Bu da kimusun pilordan ileoçekal kapakçığa varması için 3-5 saatlik süreye gereksinim olduğu anlamına gelmektedir.

Peristaltizmin Sinirsel ve Hormonal Sinyallerle Kontrolü. İnce bağırsağın peristaltik aktivitesi yemekten sonra büyük ölçüde artar. Bu kısmen, kimusun duodenuma girmesiyle ve duodenum duvarının gerilmesi ile sağlanır. Ayrıca midenin gerilmesi ile başlayan ve mideden ince bağırsak duvarı boyunca, miyenterik pleksus üzerinden aşağıya iletilen *gastroenterik refleks* de peristaltik aktiviteyi artırır.

İnce bağırsağın peristaltizmine etki eden sinirsel uyarılara ek olarak, birçok hormon faktörü de peristaltizmi etkiler. Bu hormonlar arasında *gastrin, CCK, insülin* ve *serotonin* bulunmaktadır. Bunların hepsi bağırsak motilitesini artırırlar ve sindirimin çeşitli aşamalarında salgılanırlar. Diğer taraftan, *sekretin* ve *glukagon* ince bağırsak motilitesini baskılar. Motilitenin kontrolünde bu hormon faktörlerinin herbirinin fizyolojik önemi hala tartışmaya açıktır.

İnce bağırsaktaki peristaltik dalgaların işlevi sadece kimusun ileoçekal kapakçığa doğru ilerlemesini sağlamak değil, aynı zamanda kimusu bağırsak mukozası boyunca yaymaktır. Kimus mideden bağırsağa geçtiği ve bağırsağın proksimal bölümünde gerilmeye neden olduğu zaman ortaya çıkan peristaltik dalgalar, kimusu bağırsak boyunca hemen yaymaya başlarlar. Duodenuma ilave kimusun girmesi de bu işlemin şiddetini artırır. İleoçekal kapakçığa ulaşıldığında kimus bazen kişi yeni bir yemek yiyinceye kadar saatlerce bekletilir. Bu durumda *gastroileal* refleks ileum içinde peristaltizmi şiddetlendirir ve arta kalan kimusu ileoçekal kapakçık yoluyla kalın bağırsağın çekumuna iter.

Segmentasyon Hareketlerinin İlerletici Etkisi. Segmentasyon hareketleri sadece birkaç saniye içinde son buldukları halde, sıklıkla anal yönde yol aldıkları için besinlerin ince bağırsakta aşağıya doğru ilerlemesine yardım ederler. Bu nedenle bölümleme ve peristaltik hareketler arasındaki fark, bunları iki ayrı sınıfa ayırmayı gerektirecek kadar büyük değildir.

Hızlı Peristaltizm. İnce bağırsaktaki peristaltizm normalde çok zayıf olmasına rağmen, enfeksiyona bağlı ağır ishal vakalarında olduğu gibi bağırsak mukozasının yoğun iritasyonu, *peristaltik saldırı* da denilen çok güçlü ve hızlı peristaltizme sebep olur. Bu olay kısmen otonom sinir sisteminin gangliyonlarına ve beyin sapına, buradan da yeniden bağırsağa dönen ekstrensek sinir refleksleri, kısmen de artan miyenterik reflekslerin doğrudan etkisiyle ortaya çıkar. Güçlü peristaltik kasılmalar daha sonra dakikalar içinde ince bağırsakta uzun bir yol katederek, ince bağırsak içeriğini sürükleyip kolona boşaltırlar ve böylece ince bağırsağı irite edici kimus ya da aşırı gerilmeden kurtarırlar.

Muskularis Mukoza ve Villus Kas Lifleri Tarafından Oluşturulan Hareketler *Muskularis mukoza,* ince bağırsak mukozası içinde kısa ya da uzun kıvrımların oluşmasına, aynı zamanda bu kıvrımların mukozanın yeni bölgelerine ilerleyici tarzda hareketine de neden olabilir.

Ayrıca, bu kastan çıkan liflerin herbiri intestinal villusların içine uzanarak onların aralıklı kasılmalarına yol açar. Mukoza kıvrımları kimusun temas ettiği yüzey alanını artırarak, emilim hızını yükseltir. Villusların kasılmaları-kısalmaları, uzamaları ve yeniden kısalmaları "sağma" hareketi yapar. Böylece, lenf, merkezi lakteal kanallardan lenfatik sisteme serbestçe akar. Bu mukoza ve villus hareketleri ince bağırsaktaki kimusa yanıt olarak submukoza ağı içinde oluşan bölgesel sinir refleksleri tarafından başlatılır.

İLEOÇEKAL KAPAK KOLONDAN İNCE BAĞIRSAĞA GERİ KAÇIŞI ÖNLER

Şekil 64-4'de gösterildiği gibi, ileoçekal kapağın kenarları çekum lümeni içine çıkıntı yapar; böylece çekum içinde fazla basınç oluştuğunda kuvvetle kapanarak çekal içeriği kenarlar aracılığıyla geri itmeye çalışırlar. Genellikle kapak ters yönden gelen en az 50-60 cm su basıncına direnç gösterebilir.

Buna ek olarak, ileoçekal kapağın hemen önündeki çeperin birkaç santimetrelik kısmı *ileoçekal sfinkter* olarak adlandırılan kalınlaşmış bir sirküler kas kılıfına sahiptir. Bu sfinkter yemekten hemen sonra başlayan gastroileal refleksin (daha önce anlatılmıştı) ileumda peristaltizmi artırdığı süre dışında, normal olarak hafif bir kasılma durumunda bulunur ve ileum içeriğinin çekuma yavaş boşalmasını sağlar.

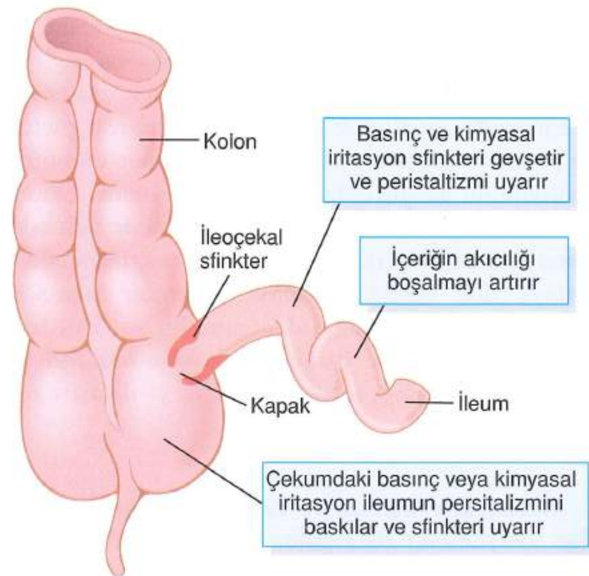
İleoçekal kapakta boşalmaya karşı oluşan direnç kimusun ileum içinde kalma süresini uzatır ve böylece emilimi kolaylaştırır. Normalde bir günde sadece yaklaşık 1500 ila 2000 mililitre kimus çekuma boşalır.

İleoçekal Sfinkterin Geribildirimle Denetlenmesi. Terminal ileumdaki peristaltizmin şiddeti gibi, ileoçekal sfinkterin kasılma derecesi de çekumdan kaynaklanan reflekslerle önemli ölçüde kontrol edilir. Çekum gerildiği zaman ileoçekal sfinkterin kasılma şiddeti artar ve ileal peristaltizm baskılanır. Böylece ileumdan ilave kimusun çekuma geçişi büyük ölçüde gecikir. Aynı zamanda çekumdaki herhangi bir iritan madde de boşalmayı geciktirir. Örneğin, kişide apendiks iltihaplanması olduğu zaman, çekumun atrofik kalıntısı olan bu bölümün iritasyonu ileoçekal sfinkterin şiddetli spazmına ve ileumun paralizine sebep olabilir ve bunlar da ileumun boşalmasını durdurur. Çekumdan başlayıp ileoçekal sfinkter ve ileuma ulaşan bu reflekslere, hem bağırsak duvarı içindeki miyenterik ağın kendisi ve hem de özellikle prevertebral sempatik gangliyonlar yoluyla ekstrensek sinirler aracılık eder.

KOLON HAREKETLERİ

Kolonun başlıca işlevleri (1) kimustan su ve elektrolitlerin emilimi ve (2) fekal maddenin dışarı atılıncaya kadar depolanmasıdır. **Şekil 64-5**'de gösterilen kolonun üst yarısı temel olarak emilim ile, alt yarısı ise depolama ile ilgilidir. Bu işlevler için güçlü hareketler gerekmediğinden kolon hareketleri normalde ileri derecede yavaştır. Hareketler yavaş tarzda olmalarına rağmen ince bağırsaktakilere benzer özelliklere sahiptir ve bunlar da karıştırıcı hareketler ve ilerletici hareketler olarak ikiye ayrılabilir.

Karıştırıcı Hareketler – "Haustrasyonlar". İnce bağırsakta oluşan segmentasyon hareketlerine benzer şekildeki geniş sirküler kasılmalar kalın bağırsakta da oluşur. Bu kasılma noktalarının herbirinde yaklaşık 2.5 cm'lik sirküler kas bölümü kasılır ve bazen bu kasılma kolon lümenini tamamen kapatacak derecede daraltır. Aynı za-



Şekil 64-4. İleoçekal kapakta boşalma.



Şekil 64-5. Kalın bağırsağın emilim ve depolama işlevleri.

manda, kolonun longitudinal kasları *tenya koli* adı verilen üç uzunlamasına şerit içinde toplanarak kasılırlar. Kasların sirküler ve longitudinal şeritlerinin bu birlikte kasılmaları, kalın bağırsağın uyarılmamış kısımlarının *haustrasyon* adı verilen kese şeklinde çıkıntılar yapmasına neden olur.

Haustrasyon kasılmaları bir kere başladıktan sonra, genellikle 30 saniye içinde tepe noktasına erişerek, onu izleyen 60 saniye içinde kaybolurlar. Bunlar kasılma süresi boyunca özellikle çekum ve çıkan kolonda anal yönde yavaşça ilerlerler ve bu sırada kolon içeriğinin bir kısmını da ileriye doğru sürüklerler. Birkaç dakika sonra yakındaki diğer bölgelerde yeni haustra kasılmaları oluşur. Böylece, kalın bağırsaktaki dışkımsı madde kazma ile toprağın bellenmesi gibi yavaş yavaş *parçalanır ve yuvarlanır*. Bu yolla dışkımsı maddenin tümü kalın bağırsak yüzeyi ile temas eder ve sıvı ve çözünmüş maddeler büyük ölçüde emilerek günde sadece 80-200 ml feçes atılır.

İlerletici Hareketler—"Kitle Hareketleri." Çekum ve çıkan kolondaki ilerlemenin çoğu, yavaş ama sürekli olan haustra kasılmalarının sonucudur. Kimusun ileoçekal kapaktan transvers kolona kadar ilerlemesi için 8-15 saatlik bir süreye gereksinim vardır ve bu sırada kimus hem dışkı niteliği kazanır, hem de yarı sıvı halden çamur gibi yarı katı hale geçer.

Dışkımsı maddenin çekumdan sigmoide ilerletilmesinde başlıca *kitle hareketleri* rol oynar. Bu hareketler en fazla sabah kahvaltısını izleyen ilk saat içinde yaklaşık 15 dakikalık bir zaman diliminde olmak üzere günde sadece 1-3 kez ortaya çıkarlar.

Kitle hareketi peristaltizmin dönüşmüş bir tipidir ve aşağıdaki olaylar dizisi ile tanımlanır: İlk önce, genellikle transvers kolonda olmak üzere gerilen ya da irite olan noktada bir *daraltıcı halka* oluşur. Daha sonra, kolonun bu *kasılma noktasının* 20 cm ya da daha uzağındaki *distal bölümünde* haustrasyon kasılmaları kaybolur ve bunun yerini bir birim şeklinde kasılmalar alarak dışkıyı bu bölümden kolonun aşağısına kitle halinde iter. Giderek güçlenen kasılma yaklaşık 30 sn sürer ve bundan sonraki 2-3 dakika içinde, kolonun daha uzak bir yerinde yeni bir kitle hareketi oluşuncaya kadar gevşeme meydana gelir.

Kitle hareketlerinin tüm serileri sadece 10-30 dakika devam eder ve muhtemelen yarım gün sonra tekrar oluşur. Bu hareketler dışkı kitlesini rektuma ittiğinde dışkılama gereksinimi hissedilir.

Kitle Hareketlerinin Gastrokolik ve Duodenokolik Reflekslerle Başlatılması. Yemeklerden sonra kitle hareketleri *gastrokolik* ve *duodenokolik* reflekslerle kolaylaştırılır. Bu refleksler mide ve duodenumun gerilmesinden kaynaklanır. Kolonun ekstrensek sinirleri kesildiği zaman bu refleksler ya hiç oluşmazlar, ya da çok zor meydana gelirler. Bu bulgu, bu reflekslerin hemen hemen tamamen otonom sinir sistemi tarafından başlatıldığını göstermektedir.

Kolondaki iritasyon da şiddetli kitle hareketleri başlatabilir. Örneğin, ülserli kolon mukozası *(ülseratif kolit)* olan bir kişide hemen her zaman kitle hareketlerine rastlanmaktadır.

DIŞKILAMA (DEFEKASYON)

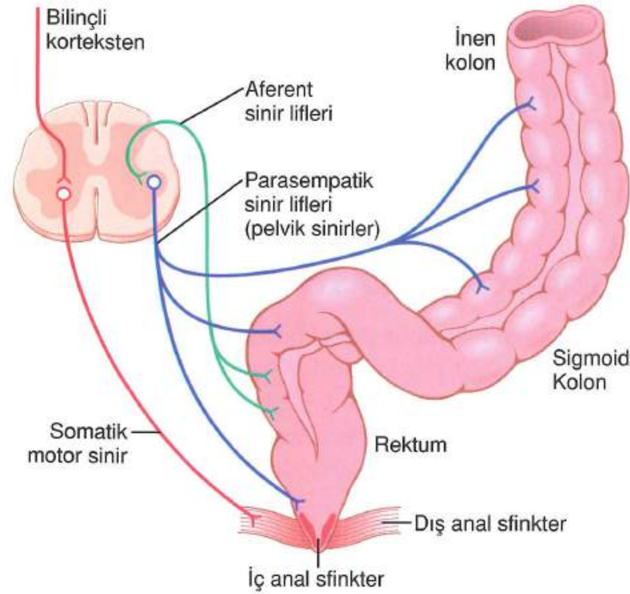
Çoğu zaman rektumda dışkı bulunmaz. Bu, kısmen anüsten yaklaşık 20 cm yukarıda, sigmoid kolonla rektum arasındaki kavşakta zayıf bir işlevsel sfinkterin bulunmasından ileri gelir. Burada keskin bir açının varolması da rektumun dolmasına karşı direnç oluşumuna katkıda bulunur.

Kitle hareketi dışkıyı rektuma ittiği zaman, normal olarak dışkılama gereksinimi doğar ve bu esnada rektumda kasılma, iç anal sfinkterde gevşeme görülür.

Feçesin sürekli olarak anüsten dışarı kaçması, (1) anüsün hemen içinde uzanan düz kasların birkaç santimetre boyunca kalınlaşması ile oluşan *iç (internal) anal sfinkter*, ve (2) çizgili istemli kaslardan oluşan ve hem iç sfinkteri saran hem de bu sfinkterin alt ucunda çıkıntı yapan *dış (eksternal) anal sfinkterin* tonik kasılmaları ile önlenir. Dış sfinkter somatik sinir sisteminin bir parçası olan *pudendal sinirin* lifleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, *istemli, bilinçli* ya da en azından *bilinçaltı* kontrol altındadır ve bilinçli sinyaller kasılmayı baskılayıncaya kadar dış sfinkter bilinçaltı düzeyde sürekli kasılı tutulur.

Dışkılama Refleksleri. Dışkılama genellikle *dışkılama refleksleri* ile başlatılır. Bu reflekslerden biri, lokal enterik sinir sisteminin aracılık ettiği *intrensek reflekstir*. Dışkı rektuma girdiği zaman, rektum çeperinin gerilmesi aferent uyaranları başlatır. Bu sinyaller *miyenterik ağ* yoluyla yayılarak, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik dalgaları başlatır ve dışkı anüse doğru itilir. Peristaltik dalga anüse ulaştığında miyenterik ağdan gelen baskılayıcı sinyaller yoluyla internal anal sfinkter gevşer ve eğer aynı anda eksternal anal sfinkter de bilinçli olarak gevşetilirse dışkılama gerçekleşir.

Normalde intrensek miyenterik dışkılama refleksi kendi başına oldukça zayıftır. Bu refleksin dışkılamada etkili olabilmesi için **Şekil 64-6**'da gösterildiği gibi, çoğunlukla diğer bir tip dışkılama refleksi olan ve omuriliğin sakral segmentlerinden köken alan *parasempatik dışkılama refleksi* ile desteklenmesi gerekir. Rektumdaki sinir sonlanmaları uyarıldıkları zaman, sinyaller ilk önce omuriliğe taşınır, daha sonra buradan *pelvik sinirler* içindeki parasempatik sinirler aracılığıyla refleks yoldan inen kolon, sigmoid, rektum ve anüse geri döner. Bu parasempatik sinyaller peristaltik dalgaları çok şiddetlendirdikleri gibi iç anal sfinkteri de gevşetirler. Böylece, intrensek defekasyon refleksini, zayıf bir çabadan, zaman zaman



Şekil 64-6. Dışkılama refleksini güçlendiren parasempatik mekanizmanın aferent ve eferent yolları.

kolonun splenik kıvrımından anüse kadar olan bölümdeki kalın bağırsağın tamamının bir defada boşalmasına yol açacak kadar güçlü bir dışkılama işlemine çevirirler.

Omuriliğe giren dışkılama sinyalleri derin nefes alma, glottisin kapanması, fekal içeriğin kolonun aşağısına itilmesini sağlayan karın duvarı kaslarının kasılması ve aynı zamanda feçesin boşaltılması için pelvik tabanın anal halka üzerinde aşağıya ve dışa çekilmesi gibi diğer etkileri de başlatırlar.

Dışkılama için uygun koşullar oluştuğunda, kişi derin bir nefes alarak diyaframı aşağıya doğru iter. Bu sırada karın kaslarını kasıp karın içi basıncını artırır ve dışkıyı rektuma iterek yeni bir dışkılama refleksini başlatabilir. Bu yolla başlatılan refleksler hemen hiçbir zaman doğal olarak oluşanlar kadar etkili değildirler. Bu nedenle, doğal reflekslerini sık sık baskılayan kişilerde ciddi kabızlık gelişir.

Yenidoğanlarda ve omurilik kesisi olan kişilerde dış anal sfinkterin istemli kasılmasının bilinçli olarak kontrol edilemeyişi yüzünden, günün uygun olmayan zamanlarında gelişen dışkılama refleksleri kolonun alt kısmının otomatik olarak boşalmasına neden olur.

BAĞIRSAK AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN DİĞER OTONOM REFLEKSLER

Bu bölümde tartışılan duodenokolik, gastrokolik, gastroileal, enterogastrik ve dışkılama refleksleri dışında diğer birçok önemli refleks de bağırsaktaki aktivitenin derecesini ayarlayabilir. Bunlar, peritoneointestinal, renointestinal ve vezikointestinal reflekslerdir.

Peritoneointestinal refleks peritonun iritasyonu sonucu oluşur. Özellikle peritonitli hastalarda, uyarıcı enterik sinirleri kuvvetle baskılayarak intestinal paraliziye neden olabilirler. *Renointestinal* ve *vezikointestinal* refleksler sırasıyla böbrek veya idrar kesesinin iritasyonu sonucu bağırsak aktivitesini baskılar.

Kaynaklar

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE: Achalasia. Lancet 383:83, 2014.

Camilleri M: Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology. J Clin Invest 123:4111, 2013.

Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.

Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction. News Physiol Sci 18:43, 2003.

Farré R, Tack J: Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. Am J Gastroenterol 108:698, 2013.

Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Miller L, Clavé P, Farré R, et al: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.

Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.

Ouyang A, Regan J, McMahon BP: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.

Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM: G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. Cell Metab 15:421, 2012.

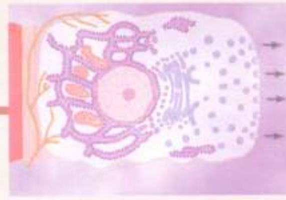
Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.

Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 291:G545, 2006.

Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G372, 2008.

Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G461, 2009.

Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M: Gut motility and enteroendocrine secretion. Curr Opin Pharmacol 13:928, 2013.



BÖLÜM 65

Sindirim Kanalının Salgı İşlevleri

Sindirim kanalı boyunca salgı bezlerinin iki temel işlevi vardır. Bunlardan ilki, ağızdan ileumun distal ucuna kadar uzanan pek çok bölgeden *sindirim enzimlerini* salgılamaları, ikincisi ise, ağızdan anüse kadar uzanan muköz bezlerin, sindirim kanalının kayganlaştırılmasını ve korunmasını sağlayan *mukus* salgılamalarıdır.

Sindirim salgılarının birçoğu sadece sindirim kanalında besin bulunması halinde oluşur. Sindirim kanalının her bölümünden salgılanan salgı miktarı genellikle düzgün bir sindirim için gereken miktar kadardır. Ayrıca sindirim kanalının bazı kısımlarında *enzimlerin tipleri* ve salgıların diğer içerikleri, mevcut olan besinin tiplerine uygun şekilde değişkenlik gösterir. Bu bölümün amacı, farklı sindirim salgılarını, işlevlerini ve yapımlarının düzenlenmesini açıklamaktır.

SİNDİRİM KANALI SALGILARININ GENEL İLKELERİ

Sindirim Kanalı Bezlerinin Tipleri

Farklı tip bezler farklı tipte sindirim kanalı salgılarını oluştururlar. Öncelikle, sindirim kanalının pek çok bölümünde epitel tabakasının yüzeyinde milyarlarca *tek hücreli muköz bez* yer alır. Bunlara, kısaca *muköz hücreler* veya şişeye benzedikleri için *goblet (şişe) hücreleri* adı verilir. Bu bezler temelde epitelin bölgesel uyarılmasına cevap olarak işlev görürler. Yüzeyi kayganlaştıran ve yüzeyleri tahribattan ve sindirilmekten koruyan *mukus* salgılarını doğrudan epitel yüzeyine boşaltırlar.

İkinci olarak, sindirim kanalı yüzeyi boyunca pek çok alanlar çukurcuklarla (*pit*) kaplıdır. Bunlar epitelin submukozaya uzanan girintileridir. Bu oyuklar ince bağırsakta derin olup özelleşmiş salgı hücreleri içeren *Lieberkühn kriptaları* adını alırlar. Bu hücrelerden biri **Şekil 65-1**'de gösterilmiştir.

Üçüncü olarak, mide ve duodenumun üst kısmında çok sayıda derin *tübüler bezler* yer alır. **Şekil 65-4**'de midede asit ve pepsinojen salgılayan tipik bir tübüler bez (*oksintik bez*) görülmektedir.

Dördüncü olarak, sindirim kanalı ile ilişkili birkaç özelleşmiş bez de vardır. Bunlar *tükürük bezleri, pankreas* ve *karaciğer* gibi bezler olup, besinlerin sindirilmesi ve emülsifiye edilmesinde görevli salgıları sağlarlar. Bölüm 71'de tartışıldığı gibi karaciğer, ileri derecede özelleşmiş bir yapıya sahiptir. Tükürük bezleri ve pankreas, **Şekil 65-2**'de gösterildiği gibi, bileşik asinöz tipte bezlerdir. Bu bezler sindirim kanalı duvarlarının dışında yer alırlar ve bu özellikleri sayesinde diğer tüm sindirim bezlerinden ayrılırlar. Salgı yapan glandüler hücrelerin dizili olduğu milyonlarca *asinüs* içerirler. Bu asinüsler sonunda sindirim kanalına açılan kanallardan oluşan bir sisteme bağlanırlar.

SİNDİRİM KANALI BEZLERİNİN UYARILMASININ TEMEL MEKANİZMALARI

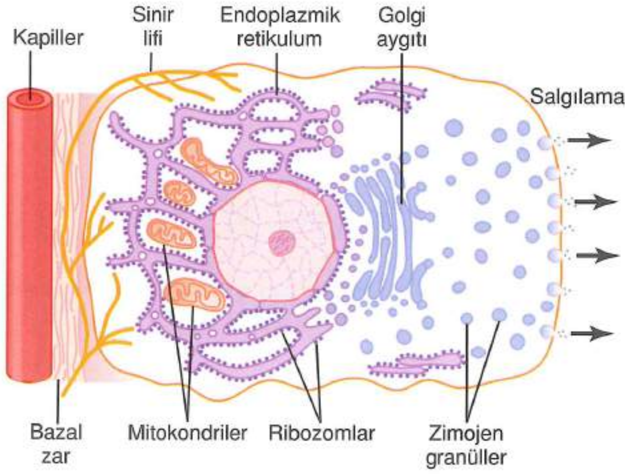
Besinin Epitel ile Teması Salgılamayı Uyarır-Enterik Sinir Uyarılarının İşlevi

Sindirim kanalının belirli bir bölümünde besinin mekanik olarak varlığı sıklıkla o bölüm ve yakınındaki bölümlerdeki bezlerden orta dereceden büyük miktarlara kadar varan sindirim sıvılarının salgılanmasına yol açar. Özellikle muköz hücrelerden mukus salgılanmasında olduğu gibi, bu bölgesel etkinin bir kısmı, yüzeydeki glandüler hücrelerin doğrudan besinle teması sonucu uyarılmalarına bağlıdır.

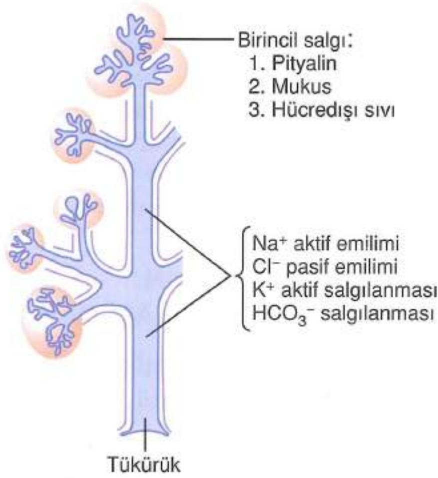
Buna ek olarak, bölgesel epitel uyarısı, sindirim duvarındaki *enterik sinir sistemini* de aktive eder. Buna yol açan uyaran tipleri (1) dokunma, (2) kimyasal iritasyon ve (3) bağırsak duvarının gerilmesidir. Ortaya çıkan sinirsel refleksler, hem epitel yüzeyindeki muköz hücreleri, hem de bağırsak duvarındaki derin bezleri, salgılarını artırma yönünde uyarırlar.

Salgılamanın Otonom Uyarılması

Parasempatik Uyarılma Sindirim Kanalında Bezlerin Salgılama Hızını Artırır. Sindirim kanalına giden parasempatik sinirlerin uyarılması, hemen her zaman sindirim salgılama hızını artırır. Bu durum özellikle, tükürük bezleri, yemek borusu bezleri, mide bezleri, pankreas ve duodenumdaki Brunner bezleri gibi bağırsak kanalının üst kısımlarında bulunan bezlerde (glossofaringeal sinir ve vagus tarafından inerve edilirler) gözlenir. Aynı du-



Şekil 65-1. Bir glandüler hücrenin enzim ve diğer salgı maddelerini yapma ve salgılama işlevi.



Şekil 65-2. Submandibuler tükürük bezinde tükürük oluşumu ve salgılanması.

rum, pelvik parasempatik sinirler ile inerve edilen kalın bağırsağın distal bölümlerindeki bazı bezler için de geçerlidir. İnce bağırsağın kalan bölümleri ve kalın bağırsağın ilk üçte iki bölümünde salgılama, temel olarak bağırsağın tümündeki bölgesel sinirsel ve hormonal uyarılara yanıt olarak gerçekleşir.

Sempatik Uyarılma Sindirim Kanalı Bezlerinin Salgılama Hızında İkili Etkiye Sahiptir. Sempatik sinirlerin uyarılması, sindirim kanalının bazı bölümlerinde bezlerin salgılarında hafif dereceden orta dereceye kadar artışa neden olur. Diğer taraftan, sempatik uyarılma bezleri besleyen kan damarlarında daralmaya da yol açar. Bu nedenle, sempatik uyarılma iki tipte etkiye yol açabilir: (1) sempatik uyarılma tek başına genellikle salgılamayı hafifçe artırır ve (2) parasempatik veya hormonal uyarılmanın bezlerden bol miktarda salgıya yol açtığı durumlarda, buna eklenen sempatik uyarılma esas olarak kan akımında azalmaya neden olarak genellikle salgıyı önemli ölçüde azaltır.

Bez Salgısının Hormonlar Tarafından Düzenlenmesi. Pek çok farklı *gastrointestinal hormon*, mide ve ince bağırsakta, salgıların hacmi ve özelliklerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu hormonlar bağırsak lümeninde besin bulunmasına yanıt olarak sindirim sistemi mukozasından serbestlenir. Daha sonra kana emilirler ve uyaracakları bezlere taşınırlar. Bu tip uyarı özellikle mide veya duodenuma gıda girişine bağlı olarak, mide ve pankreas özsuyunun debisini artırmada önem taşır.

Sindirim hormonları, kimyasal olarak polipeptitdir veya polipeptit türevleridir. Bu konu ileriki bölümlerde daha detaylı olarak tartışılacaktır.

BEZ HÜCRELERİNDEN SALGILAMANIN TEMEL MEKANİZMASI

Organik Maddelerin Salgılanması. Glandüler hücre işlevlerinin ana mekanizmalarının tümü bilinmemekle birlikte, deneysel sonuçlara göre salgılamanın ilkeleri, **Şekil 65-1**'de gösterildiği gibi şu şekildedir:

1. Salgının oluşması için gereken besin maddesi öncelikle kapillerdeki kandan bez hücresinin tabanına difüze olmalı veya aktif olarak taşınmalıdır.
2. Hücre içinde tabana yakın olarak yerleşmiş çok sayıda *mitokondri* adenozin trifosfat (ATP) oluşturmak üzere oksidatif enerji kullanırlar.
3. ATP'den açığa çıkan enerji, besinlerden sağlanan uygun substratlarla birlikte, organik salgı maddelerinin sentezi için kullanılır. Bu sentez hemen tamamen bez hücresinin *endoplazmik retikulum* ve *Golgi kompleksinde* gerçekleşir. Retikuluma yapışık bulunan *ribozomlar* salgılanacak proteinlerin yapımından özel olarak sorumludurlar.
4. Salgı maddeleri endoplazmik retikulumun tübülleri boyunca taşınırlar, hücrelerin salgı yüzeylerinin yakınına yerleşik bulunan Golgi kompleksinin veziküllerine kadar tüm yolu yaklaşık 20 dakikada alırlar.
5. Maddeler Golgi kompleksinde değişime uğrarlar; eklemeler olur, yoğunlaştırılırlar ve *salgı vezikülleri* şeklinde sitoplazmaya geçerler. Bu veziküller salgı hücrelerinin apikal uçlarında depo edilirler.
6. Veziküller, sinirsel veya hormonal uyarılar sonucu içeriklerini hücre yüzeyinden boşaltıncaya kadar depolanmış olarak kalırlar. Bu, olasılıkla şu şekilde gerçekleşir: Hormon reseptörüne bağlanır ve pek çok olası sinyal mekanizmalarından biri aracılığı ile *hücre zarının kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenliğini artırır.* Kalsiyum hücre içine girer ve veziküllerin bir çoğunun hücre zarı apikal yüzü ile kaynaşmasına neden olur. Daha sonra hücre zarının apikal yüzü yırtılarak açılır ve böylece veziküller içeriklerini dışarıya boşaltırlar. Bu olaya *ekzosistoz* adı verilir.

Su ve Elektrolit Salgılanması. Bezlerin salgısının ikinci bir önemi de, organik maddelerle birlikte su ve elektrolitlerin salgılanmasıdır. İlerideki bölümlerde daha ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, tükürük bezlerinden yapılan salgı, sinirsel uyarılmanın salgı hücrelerinden çok büyük miktarda su ve tuz geçişine ve hücrenin salgılama yaptığı kenarda bulunan organik maddeleri nasıl yıkadığına ilişkin bir örnek oluşturur. Bazı bez hücrelerinde zar üzerine etkili hormonların sinirsel uyarılmada olduğu gibi salgısal etkilere de yol açtıkları düşünülmektedir.

Tablo 65-1 Bağırsak Sıvılarının Günlük Salgısı

	Günlük Hacim (ml)	pH
Tükürük	1000	6,0-7,0
Mide salgısı	1500	1,0-3,5
Pankreas salgısı	1000	8,0-8,3
Safra	1000	7,8
İnce bağırsak salgısı	1800	7,5-8,0
Brunner bezlerinin salgısı	200	8,0-8,9
Kalın bağırsak salgısı	200	7,5-8,0
Toplam	6700	

Mukusun Kayganlaştırıcı ve Koruyucu Özellikleri ve Mukusun Sindirim Kanalındaki Önemi

Mukus, su, elektrolitler ve çeşitli glikoproteinlerden oluşan kalın bir salgıdır. Yapısındaki glikoproteinler kısmen daha az miktarlarda proteinlerle bağlı büyük polisakkaritlerden oluşmuştur. Mukus salgısı, sindirim kanalının farklı bölgelerinde hafifçe farklılıklar gösterir. Ancak her bölgede çok iyi bir kayganlaştırıcı ve bağırsak duvarı için koruyucu olmasını sağlayan bazı önemli özelliklere sahiptir. *Birincisi,* mukus besinlerin ve diğer maddelerin sıkıca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir özelliğe sahiptir. Yüzeylere ince bir tabaka oluşturacak şekilde yayılır. *İkincisi,* bağırsak duvarını tümüyle kaplayarak besin maddelerinin mukoza ile temasını engeller. *Üçüncüsü,* mukusun kaymaya karşı direnci oldukça düşüktür. Bu nedenle, maddeler epitel boyunca kolayca kayabilirler. *Dördüncüsü,* mukus dışkıya ait maddelerin birbirlerine yapışarak feçes oluşturup bağırsak hareketleri sırasında atılmasını sağlar. *Beşincisi,* mukus, gastrointestinal sistem enzimleri tarafından sindirilmeye karşı kuvvetle direnç gösterir. *Altıncısı,* mukusun yapısındaki glikoproteinler amfoterik yapıya sahiptirler. Diğer bir deyişle, küçük miktarlarda asit ve alkalileri tamponlama yeteneğine sahiptir. Mukus aynı zamanda asitleri nötralize eden bikarbonat iyonlarını da bir ölçüde içerir.

Özet olarak, mukus gastrointestinal kanal boyunca besinlerin kolayca kaymasına olanak sağlar ve epitel harabiyetini önler. Kişi mukusun kayganlaştırıcı özelliğini, ancak tükürük bezlerinden tükürük salgılanması olmadığı zaman farkeder. Zira bu durumda, bol miktarda su ile alındığında bile katı besinlerin yutulması ileri derecede güçleşir.

TÜKÜRÜK SALGILANMASI

Tükürük Seröz Salgı ve Mukus Salgısı İçerir. Başlıca tükürük bezleri *parotis, submandibuler* ve *sublingual bezlerdir.* Buna ek olarak, pek çok küçük *bukkal* (yanak) bez de mevcuttur. Normal günlük tükürük salgısı 800-1500 mililitre arasında değişir ve **Tablo 65-1**'de gösterildiği gibi, ortalama değeri 1000 mililitredir.

Tükürük 2 ana tip protein salgılısı içerir: (1) nişastaların sindirimini sağlayan enzim *pityalin* (*a- amilaz*) içeren *seröz salgı* ve (2) kayganlaştırıcı ve yüzey koruyucu özelliklere sahip olan *müsin* içeren *mukus salgısı.*

Parotis bezleri hemen hemen tamamen seröz tipte, submandibuler ve sublingual bezler ise seröz ve muköz tipte salgı yaparlar. Bukkal bezler ise sadece mukus salgılar. Tükürüğün pH'sı pityalinin sindirme etkisi için uygun olan 6,0-7,0 arasındadır.

Tükürük İçinde İyonların Salgılanması. Tükürük özellikle büyük miktarda potasyum ve bikarbonat iyonları içerir. Diğer taraftan, tükürükte sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları plazmadan çok daha azdır. Tükürükteki iyonların konsantrasyonları, tükürük salgılanma mekanizmasının aşağıdaki şekilde açıklanması sayesinde anlaşılabilir.

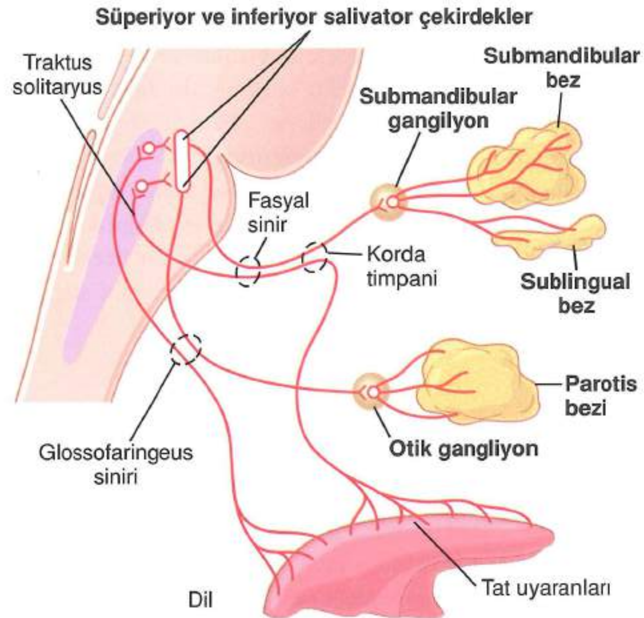
Şekil 65-2'de *asinüslerve tükürük kanalları* içeren tipik birleşik bir bez olan submandibuler bezin yaptığı salgı görülmektedir. Tükürük salgılanması 2 aşamalıdır: İlk aşama asinüsleri, ikinci aşama ise tükürük kanallarını ilgilendirir. Asinüsler, pityalin ve/veya müsin içeren ve iyon konsantrasyonu tipik hücredışı sıvıdan farklı olmayan bir *primer salgı* salgılarlar. Primer salgı kanallar boyunca ilerlerken, tükürüğün içindeki sıvının iyon içeriğini belirgin şekilde değiştiren iki önemli aktif taşıma olayı gerçekleşir.

İlk önce, tüm tükürük kanalları boyunca *sodyum iyonları* aktif olarak geriemilirken, *potasyum iyonları* sodyumla değişmeli olarak aktif olarak salgılanır. Bunun sonucunda, tükürükte sodyum konsantrasyonu ileri derecede azalırken, potasyum iyon konsantrasyonu artar. Ancak, sodyum geriemiliminin potasyum salgılanmasına göre fazla olması, tükürük kanallarında yaklaşık -70 milivoltluk bir negatiflik yaratır. Bu durum klorür iyonlarının pasif olarak geriemilimine yol açar. Bunun sonucunda, sodyum iyon konsantrasyonundaki azalmaya uyacak şekilde klorür iyon konsantrasyonu da çok düşük düzeylere iner.

İkinci olarak, *bikarbonat iyonları* kanal epitelinden kanal lümenine salgılanırlar. Bu olay en azından kısmen bikarbonatın klorür iyonları ile değişiminden kaynaklanmakla birlikte aktif salgılama süreçlerinin de kısmen rolü olabilir.

Bu taşıma olayları sonucu, *dinlenme koşullarında,* tükürükte bulunan sodyum ve klorür iyonlarından her birinin konsantrasyonları yaklaşık 15 mEq/litre olup bu miktar plazma konsantrasyonlarının yedide biri ile onda biri arasındadır. Diğer taraftan, potasyum konsantrasyonu yaklaşık 30 mEq/litre'dir ve plazma konsantrasyonunun yedi katıdır. Bikarbonat konsantrasyonu ise plazmanın yaklaşık 2 veya 3 katı olacak şekilde 50-70 mEq/litre'dir.

En yüksek miktarda tükürük salgılanması sırasında, asinüslerde primer salgının yapım hızının 20 kat artması sonucu tükürükteki iyonların konsantrasyonları önemli şekilde değişir. Asinüs salgısı kanallar boyunca o derecede hızlı akar ki, salgının kanalda işlenmesi belirgin olarak azalır. Bu nedenle, tükürük bol miktarda salgılandığında, sodyum klorür konsantrasyonu plazmanınkinin yaklaşık yarısı ile üçte ikisi kadar az olurken, potasyum konsantrasyonu plazmanınkinden sadece dört kez daha fazla olur.



Şekil 65-3. Tükürük salgısının parasempatik düzenlenmesi.

Ağız Hijyeni Açısından Tükürüğün İşlevi. Bazal uyanık koşullarda, 1 dakikada hemen tamamen muköz tipte olan yaklaşık 0,5 mililitre tükürük salgılanır. Uykuda salgı çok azalır. Bu salgı ağız dokularının sağlığı açısından çok önem taşır. Ağız, dokularda kolaylıkla hasara yol açabilen ve diş çürüklerine yol açabilen patojen bakterilerle doludur. Tükürük bu zararlı süreçleri çeşitli yollarla önler:

1. Tükürük akışı hem patojen bakterilerin hem de onların metabolik desteği olan besin maddelerinin sürüklenip uzaklaşmasına yardımcı olur.
2. Tükürük bakterileri tahrip eden çeşitli faktörler içerir. Bunlardan biri, *tiyosiyanat iyonları* ve diğeri ise içlerinde en önemlisi *lizozim* olan çeşitli *proteolitik enzimlerdir.* Bunlar (a) bakterilere saldırır, (b) hücre içinde bakterisit etki gösteren tiyosiyanat iyonlarının bakteri içine girmesine yardım eder ve (c) besin maddelerini sindirerek bakterilerin metabolik desteklerinin uzaklaştırılmasına yardım ederler.
3. Tükürük sıklıkla önemli miktarlarda protein antikorlar içerirler. Bu antikorlar, diş çürüğüne yol açanlar dahil olmak üzere ağız bakterilerini tahrip edebilirler. Tükürük salgısı eksikliğinde sıklıkla ağız boşluğu dokuları ülserleşir veya enfekte olurlar ve diş çürükleri oluşur.

TÜKÜRÜK SALGILANMASININ SİNİRSEL DÜZENLENMESİ

Şekil 65-3'de parasempatik sinir yollarının tükürük salgısı üzerindeki düzenleyici etkileri görülmektedir. Tükürük bezleri esas olarak beyin sapındaki *süperiyor* ve *inferiyor salivator çekirdeklerden* gelen *parasempatik sinir sinyalleri* ile kontrol edilir.

Salivator çekirdekler yaklaşık medulla ile ponsun birleşme noktasında yer alırlar ve dil, ağzın diğer kısımları ve farenksteki tat ve dokunma uyarıları ile uyarılırlar. Esas olarak ekşi (asitler ile oluşur) olmak üzere tat uyarılarının birçoğu bazal salgılama hızını sıklıkla 8 ila 20 kez artırabilir. Ayrıca, bazı dokunma duyuları, örneğin ağız içinde düzgün yüzeyli maddelerin (bir çakıl taşı) varlığı aşırı tükürük salgısına yol açarken, yüzeyi pürtüklü olanlar az miktarda salgıya yol açarlar ve hatta sıklıkla salgılanmayı baskılarlar.

Tükürük salgısı merkezi sinir sisteminin üst merkezlerinden salivator çekirdeklere gelen sinirsel uyarılarla da uyarılabilir ya da baskılanabilir. Örneğin, kişi sevdiği besinleri kokladığı veya yediği zaman tükürük salgısı, sevmediklerini kokladığı veya yediği zamana göre çok fazladır. Bu etkileri kısmen düzenleyen beyindeki *iştah alanı,* anteriyor hipotalamusun parasempatik merkezlerinin önünde yer alır. Bu alan büyük ölçüde, beyin korteksi ve amigdaladaki tat ve koku alanlarından gelen uyarılara yanıt vererek işlev yapar.

Tükürük salgısı mide ve ince bağırsağın üst kısımlarından kaynaklanan reflekslere cevap olarak da ortaya çıkar. Bu durum, özellikle tahriş edici besin maddelerinin yutulmasında veya bazı sindirim sistemi bozukluklarına bağlı mide bulantılarında belirgindir. Yutulan tükürük, sindirim kanalındaki iritan faktörün sulandırılarak veya nötralize edilerek ortadan kaldırılmasına yardım eder.

Sempatik uyarılma da tükürük salgısını hafif derecede artırır; ancak bu parasempatik uyarılmaya bağlı artıştan çok daha azdır. Sempatik sinirler süperiyor servikal gangliyonlardan çıkar ve kan damarları ile birlikte tükürük bezlerine ulaşırlar.

Tükürük salgısını uyaran ikinci bir faktör de, *bezleri besleyen kandır.* Zira salgılama için kandan yeterli miktarda besin maddelerine gereksinim vardır. Aşırı tükürük salgılanmasını uyaran parasempatik sinir uyarıları aynı zamanda kan damarlarında da orta derecede genişlemeye neden olurlar. Buna ek olarak, tükürük salgılanması doğ-

rudan kan damarlarını genişletir ve beslenmeyi salgılama yapan hücreler tarafından gerektiği biçimde artırır. Bu ek vazodilatör etkinin bir bölümü, uyarılmış tükürük hücrelerinden salgılanan *kallikrein* ile ortaya çıkar. Kallikrein, kan proteinlerinden bir alfa2-globulinin parçalanarak güçlü bir vazodilatör olan *bradikinin* oluşumunda enzim olarak görev yapar.

Özofagusta Salgılama

Özofagus salgıları tamamen muköz karakterdedir ve esas olarak yutma sırasında kayganlaştırmayı sağlarlar. Özofagusun gövdesi boyunca çok sayıda *basit muköz bezler* yer alır. Özofagusun mide ucunda ve daha az miktarda başlangıç bölümünde pek çok *bileşik muköz bezler* bulunur. Üst bölümdeki bileşik bezler tarafından salgılanan mukus özofagusa giren besinlerin mukozayı tahriş etmesini önlerken, özofagus ile midenin birleşim yerine yakın bulunan bileşik bezler ise mideden özofagusun alt bölümüne geri gelen mide sıvılarının özofagus duvarını sindirmelerine engel olur. Bu korumaya rağmen özofagusun mide tarafındaki ucunda zaman zaman peptik ülserler oluşabilir.

MİDENİN SALGILAMASI

MİDE SALGILARININ ÖZELLİKLERİ

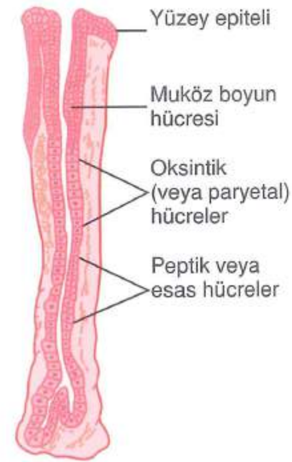
Midenin tüm yüzeyini kaplayan mukus salgılayan hücrelere ek olarak mide mukozasında iki önemli tip tübüler bez bulunur. Bunlar *oksintik (mide bezleri) bezler* ve *pilor bezleridir.* Oksintik (asit oluşturan) bezler *hidroklorik asit, pepsinojen, intrensek faktör ve mukus* salgılarlar. Pilor bezleri esas olarak pilor mukozasını mide asitinden koruyan *mukus* salgılarlar. Bunlar aynı zamanda *gastrin* hormonu da salgılarlar.

Oksintik bezler mide gövdesi ve fundusun iç yüzeyinde yerleşmiştir ve mide proksimalinin %80'inde bulunurlar. Pilor bezleri midenin antral bölümünde yerleşmişlerdir, midenin distal %20'lik bölümünde bulunurlar.

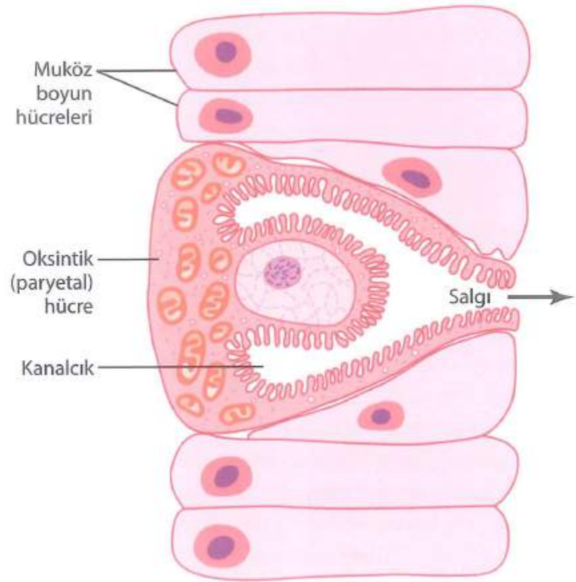
Oksintik (Mide Bezleri) Bezlerin Salgıları

Şekil 65-4'de tipik bir oksintik bez gösterilmiştir. Üç tip hücreden oluşur: (1) Esas olarak *mukus* salgılayan *muköz boyun hücreleri,* (2) büyük miktarda *pepsinojen* salgılayan *peptik (esas) hücreler* ve (3) *hidroklorik asit* ve *intrensek faktör* salgılayan *paryetal (oksintik) hücrelerdir.* Paryetal hücrelerden hidroklorik asit salgılanması aşağıda ele alındığı şekilde özel mekanizmalar içerir.

Hidroklorik Asit Salgısının Temel Mekanizması. Paryetal hücreler uyarıldıkları zaman litresinde yaklaşık 160 milimol/L hidroklorik asit içeren ve hemen tamamen vücut sıvıları ile izotonik olan bir asit sıvı salgılarlar. Bu asidin pH'sı yaklaşık 0,8'dir ve bu da sıvının aşırı derecede asidik olduğunu gösterir. Hidrojen iyon konsantrasyonu bu pH düzeyinde arteryel kandakinden yaklaşık 3 milyon kez daha fazladır. Hidrojen iyonlarını konsantre etmek için mide sıvısının her litresi için 1500 kaloriden daha fazla enerji gereklidir. Hidrojen iyonlarının salgılanması sırasında bikarbonat iyonları kana difüze olurlar ve böylece mide asit salgılarken gastrik venöz kanın pH'sı arteryel kan pH'sından daha yüksek olur.



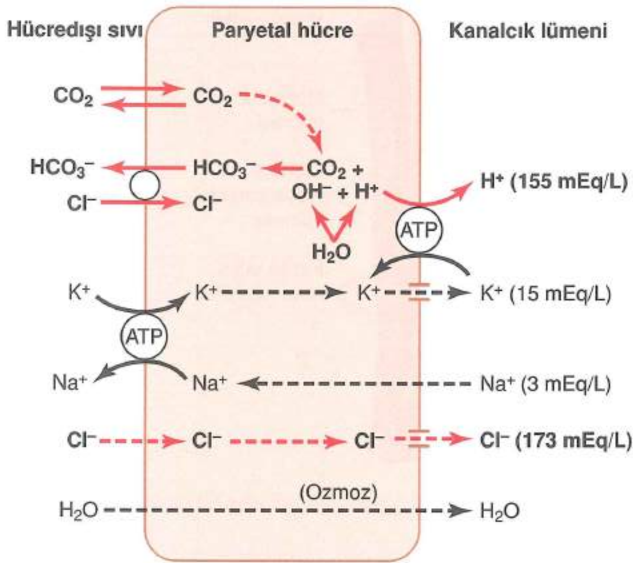
Şekil 65-4. Mide gövdesinde yer alan bir oksintik bez.



Şekil 65-5. Paryetal (oksintik) hücrede kanacıkların şematik anatomisi.

Şekil 65-5 bir paryetal hücrenin *(oksintik hücre)* işlevsel yapısını şematik olarak göstermektedir. Hücre birçok geniş dallanmış hücreiçi *kanalcık* içerir. Hidroklorik asit, bu kanalcıkların içindeki villüse benzeyen uzantılarda yapılır ve daha sonra kanacıklar yoluyla hücrenin salgı ucuna taşınır.

Paryetal hücrelerde hidroklorik asit salgılanmasının ana itici gücü *hidrojen-potasyum pompası* (H^+-K^+ *ATPaz*)'dır. Hidroklorik asit oluşumunun kimyasal mekanizması **Şekil 65-6**'da gösterilmiştir ve şu basamakları içerir:



Şekil 65-6. Hidroklorik asit salgılanması için öne sürülen mekanizma. ("ATP" ile gösterilen noktalar aktif pompaları, kesikli çizgiler serbest difüzyon ve ozmozu göstermektedir.)

1. Paryetal hücre sitoplazması içinde su H^+ ve hidroksil (OH^-) iyonlarına ayrışır. Daha sonra, hidrojen iyonları potasyum iyonları ile değiştirilerek aktif olarak kanalcıklara salgılanır. Bu aktif değişim olayı H^+, K^+-ATPaz ile katalize edilir. Zarın bazolateral (hücredışı) tarafında bulunan Na^+-K^+ATPaz pompası ile hücre içine taşınan potasyum iyonları lümen içinde sızmaya eğilim gösterirler; ancak H^+-K^+ATPaz tarafından hücre içine geri alınırlar. Bazolateral Na^+-K^+ATPaz hücreiçi sodyumun düşük olmasına sebep olur ki, bu da sodyumunun lümenden kanalcıklara geriemilimine katkıda bulunur. Böylece, kanalcıklardaki potasyum ve sodyum iyonlarının büyük bir kısmı hücre sitoplazmasına geriemilmiş olur. Hidrojen iyonları kanalcıklarda bunların yerlerini alır.
2. Hücreden hidrojen iyonunun H^+-K^+ATPaz ile hücre dışına pompalanması hidroksil iyonlarının birikmesine imkan verir. Hidroksil iyonları hücre içinde metabolizma sonucu oluşan veya hücreye kandan giren CO_2'den bikarbonat (HCO_3^-) oluşturur. Bu reaksiyon *karbonik anhidraz* ile katalize edilir. Daha sonra HCO_3^- hücre içine giren ve klor kanalları yoluyla kanacıklara salgılanan ve kanalcıklarda kuvvetli hidroklorik asit sıvısı yaratan klorür iyonları ile değişmeli olarak bazolateral zardan hücredışı sıvıya taşınır. Oluşan hidroklorik asit, bezin lümeninden kanalın açık ucu yoluyla dış ortama salgılanır.
3. Fazladan iyonların kanalcıklara salgılanması nedeniyle su, kanalcıklara ozmoz ile geçer. Böylece kanalcıklardan salgılanan sıvının son şeklinde su, yaklaşık 150-160 mEq/Litre hidroklorik asit, 15 mEq/Litre potasyum klorür ve az miktarda da sodyum klorür bulunur.

Mide sıvısındaki kadar fazla miktarda hidrojen iyon konsantrasyonu üretmek, salgılanan asitin mukozaya çok az miktarda geri sızmasına neden olur. Midenin asitin geri sızmasını önleme yeteneğinin büyük kısmı *mide bariyerine* bağlanabilir. Mide bariyeri daha ileride açıklanacağı gibi alkali mukus ve epitel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılarla oluşur. Bu bariyerin toksik maddeler tarafından hasarlanması halinde (aşırı miktarda aspirin veya alkol kullanımında olduğu gibi) salgılanan asit elektrokimyasal fark doğrultusunda mukozaya sızma gösterir ve mide mukozasında hasara neden olur.

Mide Salgılarını Uyaran Temel Faktörler Asetilkolin, Gastrin ve Histamindir. Parasempatik uyarılma ile serbestleyen asetilkolin, peptik hücrelerden pepsinojen salgılanmasını ve mukoz hücrelerden mukus salgılanmasını uyarır. Gastrin ve histamin paryetal hücrelerden asit salgılanmasını kuvvetle uyarır, ancak diğer hücreler üzerine etkileri azdır.

Pepsinojen Salgılanması ve Etkinleşmesi. Mide bezlerinin peptik ve mukoz hücrelerinden birkaç farklı tip pepsinojen salgılanır. Buna karşın, pepsinojenlerin tümü aynı temel işlevlere sahiptir.

Pepsinojen ilk salgılandığında sindirme etkisine sahip değildir. Ancak, hidroklorik asitle temasa geçtiğinde aktif *pepsin* oluşturmak üzere aktifleşir. Bu olayda molekül ağırlığı yaklaşık 42.500 olan pepsinojen, molekül ağırlığı yaklaşık 35.000 olan pepsin oluşturmak üzere parçalanır.

Pepsin yüksek derecede asit ortamda (optimum pH 1,8-3,5) etkin bir proteolitik enzim olarak işlev görür. Ancak pH 5'den yüksek olduğunda, proteolitik etkisi hemen hemen hiç kalmaz ve kısa sürede inaktif hale gelir. Hidroklorik asit midede proteinlerin sindirimi için pepsin kadar önem taşır. Bu özellik Bölüm 66'da tartışılmıştır.

Paryetal Hücrelerden İntrensek Faktörün Salgılanması. İleumda B_{12} vitaminin emilimi için gerekli olan *intrensek faktör,* hidroklorik asit ile birlikte *paryetal hücrelerden* salgılanır. Kronik gastritte olduğu gibi, midenin asit yapan hücrelerinin hasarı, kişide sadece *aklorhidri* (mide asit salgısının olmaması) oluşmasına yol açmakla kalmaz; sıklıkla kemik iliğinde B_{12} vitamini tarafından uyarılan eritrositlerin olgunlaşmasını engelleyerek *pernisiyöz aneminin* de ortaya çıkmasına neden olur. Bu konu Bölüm 33'de detaylı olarak tartışılmıştır.

PİLOR BEZLERİ—MUKUS VE GASTRİN SALGILANMASI

Pilor bezleri yapısal olarak oksintik bezlere benzemekle birlikte, daha az miktarda peptik hücre içerirler ve hemen hemen hiç paryetal hücre içermezler. Bunun yerine, esas olarak oksintik bezlerin mukoz boyun hücreleri ile aynı olan mukoz hücreler içerirler. Bu hücreler daha önce

tartışıldığı gibi, az miktarda pepsinojen ve özellikle büyük miktarda ince mukus salgılarlar ki bu da besinlerin hareketini kayganlaştırır ve aynı zamanda mide duvarını midenin enzimleri tarafından sindirilmekten korur. Pilor bezleri ayrıca mide salgısını kontrol etmede önemli role sahip olan *gastrin* hormonu da salgılarlar.

YÜZEY MUKÖZ HÜCRELERİ

Mide mukozasının bezler arasında kalan tüm yüzeyi basit olarak "yüzey muköz hücreleri" adı verilen farklı bir tip muköz hücrelerin oluşturduğu kesintisiz bir tabaka ile örtülüdür. Bu hücreler yüksek miktarda *viskoz mukus* salgılarlar. Mukus mukozayı sıklıkla 1 milimetre'den daha kalın bir jel tabakası ile örterek, hem mide duvarının korunmasında adeta bir kabuk görevi görür; hem de besinlerin taşınması sırasında kayganlaştırılmalarında rol oynar.

Mukusun bir diğer özelliği de *alkali* olmasıdır. Böylece, altındaki *normal* mide duvarı hiç bir zaman yüksek derecede asidik, proteolitik mide sekresyonu ile doğrudan temas etmemiş olur. Besinlerle en ufak temas veya mukozanın tahrişi muköz hücreleri doğrudan uyararak bol miktarda kalın, alkali, viskoz mukus salgılamalarına yol açar.

MİDE ASİT SEKRESYONUNUN UYARILMASI

Oksintik Bezlerin Paryetal Hücreleri Hidroklorik Asit Salgılayan Tek Hücredir. Bölümde daha önce de belirtildiği gibi, bu hücreler tarafından salgılanan sıvının asiditesi ileri derecede yüksek olabilir. Bu sıvının pH'sı 0,8 gibi çok düşük düzeylere erişebilir. Ancak, bu asit sıvının salgılanması sürekli olarak endokrin ve sinirsel sinyallerin kontrolü altındadır. Ayrıca, paryetal hücreler başlıca görevleri *histamin* salgılamak olan *enterokromafin benzeri hücreler (ECL hücreleri)* ile de yakın ilişki içindedir.

ECL hücreleri oksintik bezlerin derin kısımlarına yakın olarak yerleşmişlerdir ve bu nedenle bu hücrelerden salgılanan histamin, bezlerin paryetal hücreleri ile doğrudan temas halindedir. Paryetal hücreler tarafından hidroklorik asit yapım ve salgılanma hızı, direkt olarak ECL hücrelerinden salgılanan histamin miktarı ile ilişkilidir. ECL hücreleri *gastrin* hormonu tarafından histamin salgılamak üzere uyarılırlar. Gastrin, sindirilmekte olan proteinlere cevap olarak hemen tamamen mide mukozasının antrum bölgesinde oluşturulur. ECL hücreleri aynı zamanda mide duvarındaki enterik sinir sisteminden salgılanan hormonlar tarafından da uyarılabilir. Öncelikle ECL hücrelerini kontrol eden gastrin mekanizmasını ve bu hücreler tarafından kontrol edilen hidroklorik asit salgılama mekanizmasını tartışacağız.

Asit Salgılanmasının Gastrin İle Uyarılması. Gastrin, *G hücreleri* de denilen, gastrin hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Bu hücreler midenin distal ucunda yer alan *pilor bezlerinde* yerleşmişlerdir. Gastrin iki şekilde salgılanan büyük bir polipeptittir. Büyük şekli G-34, 34 amino asit içerirken, daha küçük şekli G-17 ise 17 amino asit içerir. Her ikisi de önemli olmakla birlikte, küçük şekil daha fazla miktarda bulunur.

Et veya protein içeren diğer besinler midenin antrum bölümüne eriştiğinde, bu besinlerdeki proteinlerin bir kısmı *pilor bezlerindeki gastrin hücrelerine* doğrudan etki ederek ECL hücrelerine taşınmak üzere kana *gastrin* salgılanmasını uyarır. Mide sıvılarının yoğun biçimde karışması, gastrini hızla mide gövdesindeki kromafin hücrelere taşıyarak *histaminin doğrudan derin oksintik bezler içine* serbestlenmesine yol açar. Histamin daha sonra hızlı bir şekilde mideden hidroklorik asit salgılanmasını uyarır.

PEPSİNOJEN SALGILANMASININ DÜZENLENMESİ

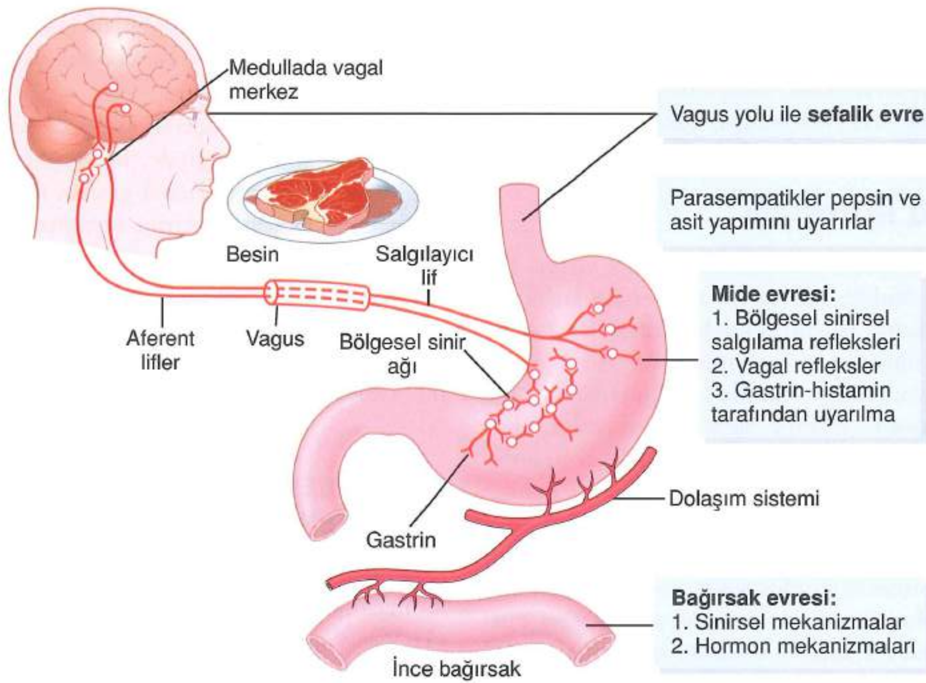
Oksintik bezlerdeki peptik hücrelerden *pepsinojen* salgılanmasının düzenlenmesi başlıca iki tip uyarı ile başlatılır: (1) *Vagus sinirlerinden* veya *midenin enterik sinir ağından* serbestleyen asetilkolin ve (2) midedeki asit. Asit, olasılıkla peptik hücreleri doğrudan uyarmamakta, ancak ilave enterik sinirsel reflekslere yol açarak peptik hücrelere ulaşan sinirsel uyarıları desteklemektedir. Bu nedenle, protein sindirimini sağlayan *pepsinin* ön maddesi olan *pepsinojenin* salgılanma hızı, midedeki asit miktarından güçlü bir şekilde etkilenir. Normal miktarlarda asit salgılama yetenekleri kaybolmuş kişilerde, peptik hücreler diğer yönlerden sağlam olsa bile pepsinojen salgısı azalmıştır.

Mide Sekresyonunun Evreleri

Mide sekresyonunun 3 "evre"de gerçekleştiği düşünülmektedir (**Şekil 65-7**'de gösterildiği gibi). Bunlar *sefalik evre, mide evresi* ve *bağırsak evresidir.*

Sefalik Evre. Mide salgısının sefalik evresi, besin mideye girmeden önce, özellikle besinin yenilmesi sırasında gerçekleşir. Besinin görüntüsüne, kokusuna, düşünülmesine veya tadına bağlı olarak ortaya çıkar. İştah ne derece fazlaysa uyarılma da o derece fazla olur. Mide salgısının sefalik fazını oluşturan sinirsel uyarılar serebral korteksten ve amigdala ya da hipotalamustaki iştah merkezlerinden kaynaklanırlar. Vagusların dorsal motor çekirdekleri yolu ile daha sonra vagus sinirleriyle mideye ulaşırlar. Salgılamanın bu evresi, besinin yenilmesi ile oluşan tüm mide salgısının yaklaşık %30'unu oluşturur.

Mide Evresi. Besin maddesi mideye girer girmez, (1) mideden beyne ve oradan tekrar mideye dönen uzun bir vagovagal refleksi, (2) bölgesel enterik refleksleri ve (3) gastrin mekanizmasını uyarır. Bunların tümü, besin midede bulunduğu sürece saatlerce devam eden mide sıvısı salgılanmasına yol açarlar. Salgının mide evresi toplam mide salgısının yaklaşık %60'ından sorumludur. Böylece, yakla-



Şekil 65-7. Mide salgısının evreleri ve bunların düzenlenmesi.

şık 1500 mililitre olan toplam mide sekresyonunun büyük bir bölümünü oluşturur.

Bağırsak Evresi. Besin maddesinin ince bağırsağın üst kısmında özellikle duodenumda bulunması, mideden az miktarda mide sıvısının salgılanmaya devam etmesine neden olur. Bu kısmen duodenum mukozasından salgılanan az miktarlardaki gastrine bağlıdır. Bu sıvı besine bağlı asit cevabın yaklaşık %10'unu oluşturur.

Mide Sekresyonunun Bağırsak Kaynaklı Etkenlere Bağlı Baskılanması

Salgılamanın erken bağırsak evresinde bağırsaktaki kimüs mide salgısını uyarmasına rağmen paradoksal olarak diğer zamanlarda salgılamayı baskılar. Bu baskılama en az iki etkiden kaynaklanır:

1. İnce bağırsakta besin bulunması miyenterik sinir sistemi ve mide salgısını baskılayan ekstrensek sempatik ve vagus sinirleri yolu ile yayılan *ters enterogastrik refleksi* başlatır. Bu refleks (a) ince bağırsağın gerilmesi, (b) ince bağırsağın üst bölümlerinde asit bulunması, (c) protein parçalanma ürünlerinin varlığı veya (d) mukozanın irritasyonu ile başlayabilir. Bu refleks, 64. bölümde tartışılan karmaşık mekanizmanın bir parçasıdır. Bağırsaklar tamamen dolu olduğunda, mide boşalmasını yavaşlatma yönünde etki eder.
2. İnce bağırsağın üst kısmında asit, yağ, protein yıkım ürünleri, hiperozmotik veya hipoozmotik sıvıların varlığı veya herhangi iritan bir faktör, çeşitli bağırsak hormonlarının salgılanmasına yol açar. Bunlardan biri olan *sekretin,* özellikle pankreas sekresyonunun kontrolünde önemlidir. Bunun yanısıra, sekretin mide sekresyonunu engeller. Diğer üç hormon, *glikoza-bağımlı insulinotropik peptit (gastrik inhibitör peptit), vazoaktif intestinal polipeptit* ve *somatostatin* mide salgısını inhibe etmede hafif ile orta derecede etkilidirler.

Bağırsak kaynaklı etkenlerle mide salgısını baskılamanın işlevsel amacı, olasılıkla ince bağırsak dolu veya çok aktif olduğunda, mideden kimüsün serbestlenmesini yavaşlatmaktır. Gerçekten de, enterogastrik inhibitör refleksler ve inhibitör hormonlar Bölüm 64'de tartışıldığı gibi, genellikle mide salgısını azaltırken, aynı zamanda mide motilitesini de azaltırlar.

Sindirim Arası Dönemde Mide Sekresyonu. 'Sindirim arası dönemde' bağırsağın diğer bölgelerinde çok az veya hiç sindirim yokken, mide saatte birkaç mililitre mide sıvısı salgılar. Oluşan sekresyon hemen tamamen oksintik olmayan tiptedir; yani çok az pepsin içeren ve hemen hiç asit içermeyen esas olarak mukustan oluşan bir salgıdır.

Güçlü duygusal uyaranlar, sıklıkla ileri derecede peptik ve asidik olan sindirim arası salgıyı saatte 50 mililitre veya daha fazla düzeye artırır. Bu salgı, yemeğin başlangıcında sefalik fazın sekresyonu artırmasına benzer şekilde gerçekleşir. Duygusal uyaranlara bağlı sekresyondaki bu artışın peptik ülserlerin gelişiminde etkili faktörlerden biri olduğuna inanılmaktadır. Bu konu, Bölüm 67'de tartışılmıştır.

Gastrin ve Diğer Gastrointestinal Hormonların Kimyasal Bileşimi

Gastrin, kolesistokinin (CCK) ve *sekretin* molekül ağırlıkları sırası ile 2000, 4200 ve 3400 olan büyük polipeptitlerdir. Gastrin ve kolesistokininin molekül zincirlerindeki son 5 amino asit birbirinin aynıdır. Gastrinin aktivitesi son dört

amino asite, kolesistokininin ise son sekiz amino asite bağlıdır. Sekretin aktivitesi için ise, sekretindeki amino asit moleküllerinin tümü gereklidir.

Doğal gastrinin son 4 amino asiti ile birlikte alanin içeren sentetik gastrin, doğal gastrin ile aynı fizyolojik özelliklere sahiptir. Bu sentetik ürün *pentagastrin* adını alır.

PANKREAS SALGISI

Pankreas, midenin altında, ona paralel uzanan, **Şekil 65-10'da** gösterildiği gibi, iç yapısı tükürük bezlerine benzeyen büyük, bileşik bir bezdir (**Şekil 65-10**). *Pankreas asinüslerinden* pankreas sindirim enzimleri salgılanırken, asinüslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Enzimler ve sodyum bikarbonattan oluşan bu karışım daha sonra, uzun *pankreas kanalı* içinde akar. Bu kanal sıklıkla, *Oddi sfinkteri* ile çevrili *Vater papillası* içinden duodenuma açılmadan hemen önce hepatik kanala katılır.

Pankreas sıvıları ince bağırsağın üst bölümlerinde kimus varlığında bol miktarda salgılanır ve sıvının özelliğini büyük ölçüde kimusta bulunan besinlerin tipi belirler. (Pankreas aynı zamanda *insülin* de salgılar. Ancak insülin, bağırsakla ilişkili pankreas sıvılarını salgılayan pankreas doku bölgesinden salgılanmaz. İnsülin, tüm pankreasa yaygın biçimde dağılmış olan adacık bölgelerindeki *Langerhans adacıklarından* salgılanır ve bağırsağa değil *kana* verilir. Bu konu ayrıntılı şekilde Bölüm 79'da tartışılmıştır).

PANKREASIN SİNDİRİM ENZİMLERİ

Pankreas salgısı üç ana tip besinin sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Bu besinler, proteinler, karbonhidratlar ve yağlardır. Buna ek olarak, mideden duodenuma boşalan asit kimüsün nötralize edilmesinde önemli rol oynayan bikarbonat iyonlarını da bol miktarda içerir.

Proteinleri sindiren enzimler arasında en önemlileri, *tripsin, kimotripsin* ve *karboksipolipeptidazdır.* Bunlar içinde en fazla bulunanı tripsindir.

Tripsin ve kimotripsin bütün haldeki ya da kısmen sindirilmiş olan proteinleri çeşitli büyüklükteki peptitlere parçalarlar; ancak tek tek amino asitlere kadar parçalayamazlar. Diğer taraftan, karboksipolipeptidaz bazı peptitleri amino asitlerine kadar ayırır ve böylece proteinlerin çoğunun amino asitlere kadar sindirilmesi tamamlanmış olur.

Karbonhidratlara etkili pankreas enzimi esas olarak *pankreatik amilazdır.* Bu da nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratların bir çoğunu (selüloz hariç) çoğunlukla disakkaritler ve az miktarda trisakkaritler oluşturmak üzere hidrolize eder.

Yağ sindiriminin başlıca enzimleri ise: (1) *pankreas lipazı,* nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar, (2) *kolesterol esteraz,* kolesterol esterlerini parçalar ve (3) *fosfolipaz,* fosfolipitlerden yağ asitlerini ayırır.

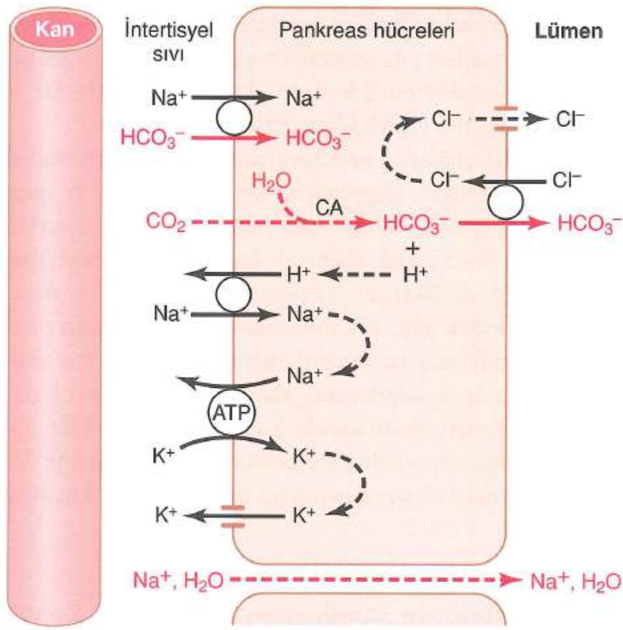
Proteolitik sindirim enzimleri pankreas hücrelerinden sentezlendiklerinde *tripsinojen, kimotripsinojen* ve *prokarboksipolipeptidaz* adını alan enzimatik olarak inaktif şekillerinde bulunurlar. Bağırsak kanalına salgılandıktan hemen sonra aktifleşirler. Tripsinojen, kimusun mukoza ile teması sonucu bağırsak mukozasından salgılanan *enterokinaz* enzimi tarafından aktif hale dönüşür. Ayrıca, tripsinojen daha önce salgılanmış olan tripsinojenden oluşan tripsin tarafından da otokatalitik olarak aktifleşebilir. Kimotripsinojen, tripsin ile aktif şekli olan kimotripsine dönüşür ve prokarboksipolipeptidaz da benzer şekilde aktif hale geçer.

Tripsin İnhibitörün Salgılanması Pankreasın Kendisini Sindirmesini Önler. Pankreas sıvısındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa salgılanmadan önce aktif şekilde olmamaları önem taşır; çünkü aksi halde tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilirlerdi. Asinüslere proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda *tripsin inhibitörü* adı verilen farklı bir madde daha salgılarlar. Bu madde enzim granüllerini çevreleyen glandüler hücrelerin sitoplazmasında yapılır ve tripsinin salgı hücreleri içinde, asinüslerde ve pankreas kanallarında aktifleşmelerini önler. Buna ek olarak, tripsin diğer proteolitik enzimleri aktive ettiği için, tripsin inhibitörü diğerlerinin aktifleşmesini de önlemiş olur.

Pankreas ciddi şekilde hasara uğradığında veya bir kanal tıkandığında, hasarlı alanda büyük miktarda pankreas salgısı birikir. Bu durumlarda, tripsin inhibitörünün etkisi bazen yetersiz kalabilir ve pankreas salgıları hızla aktive olarak pankreasın tümünü birkaç saat içinde sindirebilir. *Akut pankreatit* adı verilen bu durum şoka yol açması nedeniyle bazen ölümcüldür. Ölüme yol açmadığı durumlarda da genellikle ömür boyu pankreas yetmezliği ile sonuçlanır.

BİKARBONAT İYONLARININ SALGILANMASI

Pankreas sıvısındaki enzimlerin tümüyle pankreas bezlerinin asinüsleri tarafından salgılanmasına rağmen, pankreas özsuyunun diğer iki önemli maddesi olan bikarbonat iyonları ve su, esas olarak büyük miktarlarda asinüslerden çıkan kanal ve kanalcıkların epitel hücrelerinden salgılanır. Pankreas bol miktarda pankreas sıvısı salgılamak üzere uyarıldığında, bikarbonat iyon konsantrasyonu plazma düzeyinin yaklaşık beş katı olacak şekilde 145 mEq/Litre'ye kadar artabilir. Bu bol miktardaki alkali sıvı, mideden duodenuma giren hidroklorik asidi nötralize eder.



Şekil 65-8. Pankreas kanal ve kanalcıklarından izoozmotik sodyum bikarbonat salgılanması.

Pankreas kanalları ve kanalcıklarına sodyum bikarbonat çözeltisi salgılanmasındaki ana basamaklar **Şekil 65-8**'de gösterilmiştir. Bu basamaklar şunlardır:

1. Karbondioksit kandan hücre içine difüze olur ve karbonik anhidraz etkisiyle karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere su ile birleşir. Daha sonra, karbonik asit bikarbonat iyonları ve hidrojen iyonlarına (HCO_3^- ve H^+) ayrışır. Bikarbonat iyonları hücrenin *lümen* tarafındaki sınırından sodyum iyonları ile birlikte aktif taşıma yoluyla kanal lümenine taşınır. Daha sonra bikarbonat iyonları ile klorür iyonları hücrenin luminal kenarından sekonder aktif taşıma ile değiş-tokuş edilir, bikarbonat kanal lümenine geçmiş olur. Hücre içine giren klorür özel klor kanalları yoluyla lümen içine tekrar geri alınır.
2. Hücre içinde karbonik asidin ayrışması ile oluşan hidrojen iyonları, hücrenin *kan tarafındaki kenarından* yine sekonder aktif taşıma olayı ile *sodyum iyonları ile değişir.* Daha sonra, sodyum iyonları *lümen tarafındaki kenardan* pankreas kanal lümenine taşınırlar. Lümenin negatif voltajı aynı zamanda hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan pozitif yüklü sodyum iyonlarını çekerler.
3. Sodyum ve bikarbonat iyonlarının kandan kanal lümenine geçişi, suyun da pankreas kanalına ozmozla geçişini sağlayan ozmotik basınç farkı yaratır. Böylece, hemen tamamen izoozmotik bikarbonat çözeltisi oluşumuna yol açar.

PANKREAS SALGISININ DÜZENLENMESİ

Pankreas Salgısının Temel Uyaranları

Pankreas salgısına yol açan başlıca üç temel uyaran vardır. Bunlar:

1. Parasempatik vagus sinir uçlarından ve enterik sinir sistemindeki diğer kolinerjik sinirlerden serbestlenen *asetilkolin,*
2. İnce bağırsağa besin maddesinin girmesiyle duodenum ve jejunum mukozasının üst bölümlerinden salgılanan *kolesistokinin,*
3. İnce bağırsağa yüksek derecede asidik bir besinin girmesiyle duodenum ve jejunumun aynı mukozal bölgelerinden salgılanan *sekretin'dir.*

Bunlardan ilk ikisi olan asetilkolin ve kolesistokinin, pankreasın asiner hücrelerini, kanal hücrelerinden daha fazla uyarırlar. Böylece, sindirim enzimlerinin bol miktarda yapımına yol açarken, görece olarak daha az miktarda su ve elektrolit salgılanmasına yol açarlar. Sıvı olmadığında, enzimlerin birçoğu daha fazla miktarda sıvı gelip onları duodenuma sürükleyinceye dek, geçici olarak asinüslerde ve kanallarda depolanırlar. Diğer iki uyaranın tersine sekretin, esas olarak pankreas kanal epitel hücrelerinden büyük miktarda sodyum bikarbonat salgılanmasına yol açar.

Farklı Uyaranların Çoğaltıcı Etkileri. Pankreas salgısına farklı uyaranların hepsi birden etkili olduğunda salgı, bu uyaranların tek başlarına yaptıkları etkilerin toplamından daha fazla olur. Bu nedenle, bu farklı uyaranların birbirlerini "çoğalttıkları" ya da "potansiyalize" ettikleri söylenir. Böylece, normalde pankreas salgısı sadece tek bir uyarana bağlı olmayıp, pek çok farklı uyaranın bir arada etkisi ile gerçekleşir.

Pankreas Salgısının Evreleri

Pankreas salgısı, mide salgısına benzer şekilde üç evrede gerçekleşir. Bunlar, *sefalik evre, mide evresi* ve *bağırsak evresidir.* Bu dönemlerin başlıca özellikleri şunlardır:

Sefalik ve Mide Evreleri. Pankreas salgısının sefalik evresinde midede salgıya yol açan aynı sinirsel uyaranlar pankreastaki vagal sinir uçlarından asetilkolin serbestlenmesine yol açarlar. Bu uyarılar pankreas asinüsleri ve kanallarına orta derecede enzim salgılanmasına neden olur. Bu miktar yemek sonrası salgılanan toplam pankreas enzimlerinin %20'sini oluşturur. Salgının küçük bir miktarı pankreas kanallarından bağırsağa dökülür; çünkü enzimlerle birlikte sadece çok az miktarda su ve elektrolitler salgılanır.

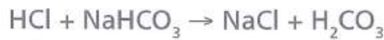
Mide evresinde, enzim salgısına yol açan sinirsel uyaran devam eder ve bu da yemek sonrası salgının %5 ile 10'unu oluşturur. Sıvı salgılamanın belirgin derecede az

olması nedeniyle yine bu salgının sadece az bir bölümü duodenum lümenine ulaşır.

Bağırsak Evresi. Kimus mideyi terkedip ince bağırsağa girdikten sonra, pankreas salgısı özellikle *sekretin* hormonunun etkisiyle artar.

Sekretin Asidik Yapıdaki Mide Kimusunun Nötralizasyonunu Sağlayan Bol Miktarda Bikarbonat Salgılanmasına Yol Açar. Sekretin, 27 amino asit içeren bir polipeptittir (molekül ağırlığı yaklaşık 3400). Duodenum ve jejunum mukozasında yer alan *S-hücreleri* adı verilen hücrelerde inaktif prosekretin şeklinde bulunur. pH'sı 4,5 ile 5,0'den daha düşük asidik bir kimus mideden duodenuma girdiğinde, duodenum mukozasından sekretin serbestlenmesine ve aktivasyonuna yol açar. Sekretin daha sonra kana emilir. Kimusta gerçekten sekretin salgısına yol açan tek madde mideden gelen hidroklorik asittir.

Sekretin daha sonra pankreastan yüksek konsantrasyonda bikarbonat (145 mEq/Litre'ye varan) ancak düşük konsantrasyonda klorür iyonu içeren sıvı salgılanmasına yol açar. Sekretin mekanizması özellikle iki nedenle çok önemlidir. Birincisi, duodenum içeriğinin pH'sı 4,5 ile 5,0'in altına düştüğünde, sekretin ince bağırsak mukozasından serbestlenmeye başlar. pH 3,0'e düştüğünde sekretinin serbestlenmesi daha da artar. Bu da hızla bol miktarda sodyum bikarbonat içeren pankreas salgısı salgılanmasına yol açar ve duodenum içeriğinde aşağıda gösterilen reaksiyona neden olur:

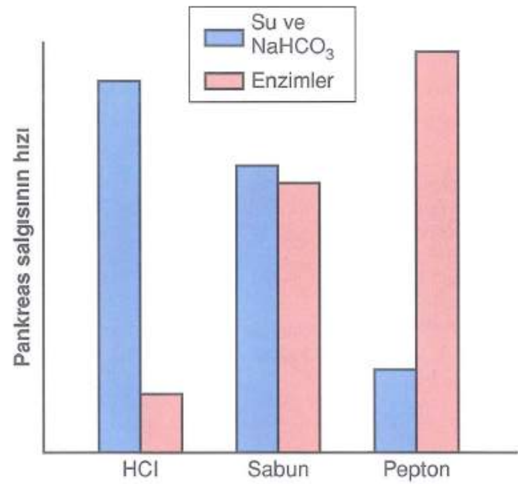


$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

Daha sonra karbonik asit hızla karbondioksit ve suya ayrışır. Karbondioksit kana emilir ve akciğerlerden atılır. Böylece, duodenumda nötral sodyum klorür sıvısı kalır. Bu yolla mideden duodenuma boşalan asitli maddeler nötralize edilmiş olur; bu sayede duodenum içindeki mide sıvılarının peptik aktivitesi hızla önlenmiş olur. İnce bağırsak mukozasının asitli mide sıvısının sindirici etkisine karşı koyamaması nedeniyle bu mekanizma duodenum ülseri gelişiminden korunmada çok önem taşır. Bu konu, Bölüm 67'de daha ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

Pankreastan yapılan bikarbonat iyon salgısı pankreas enzimlerinin etkisi için uygun pH ortamı sağlar. Bu pH değeri hafifçe alkali veya nötral değerdedir (7,0-8,0). Sodyum bikarbonat sekresyonunun pH'sı ortalama 8,0'dir.

Kolesistokinin Pankreastan Sindirim Enzimi Salgılanmasının Kontrolüne Katkıda Bulunur. İnce bağırsağın üst bölümünde besin maddesi bulunması, duodenum ve üst jejunum bölümü mukozasında yer alan *I hücreleri* adı verilen farklı bir hücre grubundan ikinci bir hormon olan *kolesistokinin (CCK)* serbestlenmesine neden olur. Kolesistokinin 33 amino asit içeren bir hormondur. Kolesistokinin özellikle *proteozların* ve *peptonların* (proteinin kısmen sindirilmesi sonucu ortaya çıkarlar) ve mideden gelen kimusta bulunan *uzun-zincirli yağ asitlerinin* varlığında salgılanır.



Şekil 65-9. Duodenumda asit (HCl), yağ (sabun) veya pepton çözeltileri varlığında pankreastan sodyum bikarbonat (NAHCO3), su ve enzim salgılanması.

Sekretin gibi, kolesistokinin de, kan yolu ile pankreasa geçer ve asiner hücrelerden sodyum bikarbonat salgısı yerine esas olarak büyük miktarda sindirim enzimleri salgılanmasına yol açar. Bu etki vagal uyarıya bağlı etkiye benzer, ancak daha güçlü bir etkidir. Yemek sonrası salgılanan toplam pankreas salgısının %70 ile 80'ini oluşturur.

Sekretin ve kolesistokininin pankreası uyarıcı etkileri arasındaki farklar **Şekil 65-9**'da gösterilmiştir. (1) Duodenumda asit varlığına yanıt olarak yoğun bikarbonat salgılanması sekretin ile uyarılır, (2) sabuna (bir yağ) yanıt olarak ikili etki ve (3) kolesistokinin ile uyarılan yoğun enzim salgılanması (peptonlar duodenuma girdiğinde).

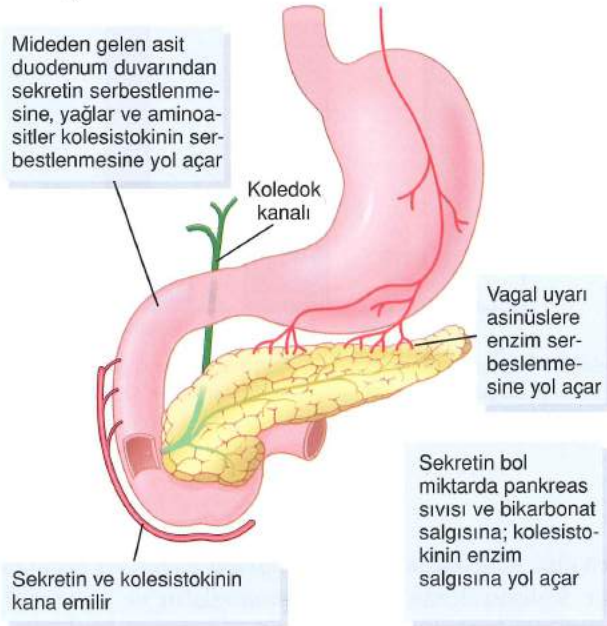
Şekil 65-10 pankreas salgılarını düzenleyen önemli faktörleri özetlemektedir. Günlük salgılanan toplam miktar yaklaşık 1 litredir.

KARACİĞERDEN SAFRA SALGILANMASI

Karaciğerin önemli işlevlerinden biri, normal düzeyi 600-1000 ml/gün olan *safrayı* salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır:

Birincisi, safra yağların sindirimi ve emiliminde önemli bir rol oynar. Safradaki enzimler yağ sindiriminde görev almazlar; ancak safradaki *safra asitleri* iki etki gösterir: (1) büyük yağ partiküllerinin pankreas sıvısındaki lipaz enzimleri tarafından parçalanabilecek çok sayıda küçük parçalara emülsifiye edilmesine yardım ederler ve (2) yağ sindiriminin son ürünlerinin bağırsak mukoza zarından emilimine yardım ederler.

İkinci olarak, safra kandan çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynar. Bunlar arasında özellikle hemoglobin parçalanma ürünü olan *bilirübin* ve *kolesterolün* fazlası yer alır.



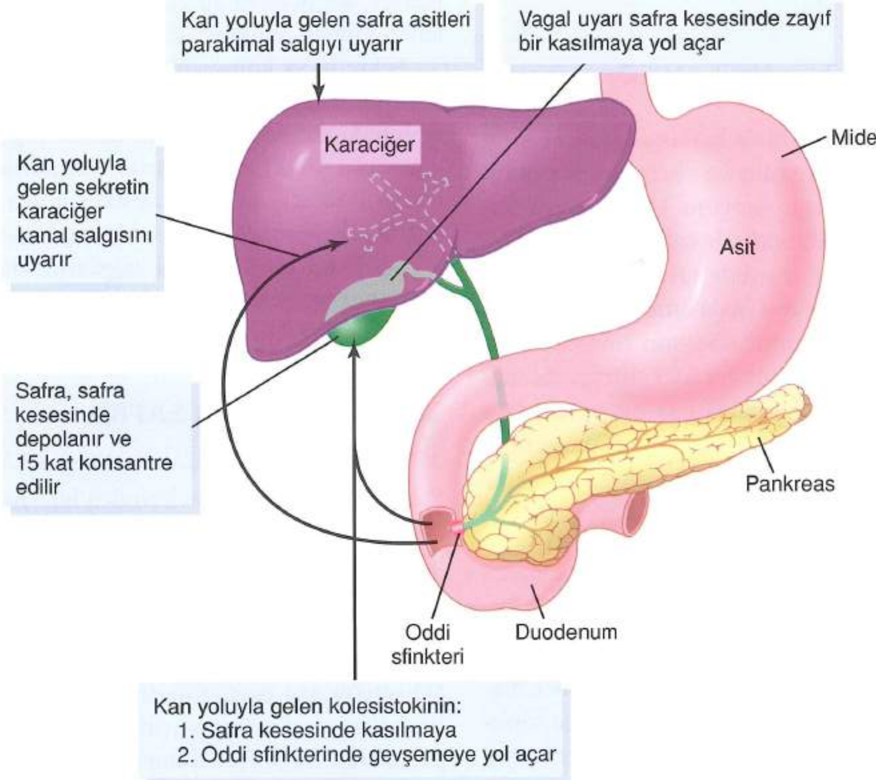
Şekil 65-10. Pankreas salgısının düzenlenmesi.

SAFRA SALGISININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir.

1. Başlangıç kısmı karaciğerin başlıca işlevsel hücreleri olan *hepatositler* tarafından salgılanır. Bu salgı büyük miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeleri içerir. Hepatik hücrelerin arasında yer alan küçük *safra kanalcıklarına* salgılanır.
2. Safra daha sonra, interlobüler septumlara doğru akar. Burada kanalcıklar *terminal safra kanallarına* dökülür ve daha sonra giderek daha büyük kanallara dökülerek sonunda *hepatik kanal* ve *koledok kanalına* ulaşır. Buradan safra ya doğrudan duodenuma dökülür ya da *sistik kanal* yolu ile *safra kesesine* yönelir. Bu yollar **Şekil 65-11**'de gösterilmiştir.

Safra kanalları içindeki yolu boyunca salgının başlangıç kısmına ikinci bir karaciğer salgısı eklenir. Bu ilave salgı kanal ve kanalcıkları örten salgı epitel hücrelerinden salgılanan sodyum ve bikarbonat iyonlarından oluşan sulu bir salgıdır. Bazen bu ikinci kısım, toplam safra miktarında %100 oranında ilave bir artışa yol açacak derecede artabilir. Bu salgı *sekretin* ile uyarılır; böylece pankreas tarafından salgılanan bikarbonat iyonlarına eklenen bikarbonat desteğiyle bikarbonat iyon miktarı artar, mideden gelen asit nötralize edilmiş olur.



Şekil 65-11. Safranın karaciğerden salgılanması ve safra kesesinin boşalmaması.

Tablo 65-2 Safranın Bileşimi.

Madde	Karaciğer Safrası	Safra Kesesi Safrası
Su	97,5 g/dL	92 g/dL
Safra Tuzları	1,1 g/dL	6 g/dL
Bilirübin	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Kolestrol	0,1 g/dL	0,3-0,9 g/dL
Yağ asitleri	0,12 g/dL	0,3-1,2 g/dL
Lesitin	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Na^{+}	145 mEq/L	130 mEq/L
K^{+}	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca^{++}	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl^{-}	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO_3^{-}	28 mEq/L	10 mEq/L

Safranın Safra Kesesinde Depolanması ve Yoğunlaştırılması. Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depolanır. Safra kesesinin en fazla hacmi sadece 30 ile 60 mililitredir. Buna rağmen, 12 saatlik safra salgısı (genellikle yaklaşık 450 mililitredir) safra kesesinde depolanabilir. Çünkü, su, sodyum, klorür ve diğer küçük elektrolitlerin birçoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasında emilir ve böylece safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirübin gibi bileşenlerle safra içeriği yoğunlaşır.

Safra kesesinde emilimin büyük kısmı sodyumun safra kesesi epitelinden aktif taşınımı ile gerçekleşir. Bunu klorür, su ve diğer çözünür maddelerin ikincil emilimi izler. Safra normalde bu yolla yaklaşık 5 kat konsantre edilir, ama en fazla 20 kat konsantre edilebilir.

Safranın Bileşimi. **Tablo 65-2** safranın karaciğerden salgılandıktan ve safra kesesinde konsantre edildikten sonraki bileşimini göstermektedir. Bu tabloda safranın bileşiminde en fazla miktarda bulunan maddenin *safra tuzları* olduğu görülmektedir. Safra tuzları safradaki toplam çözünür madde miktarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca, *bilirübin, kolesterol, lesitin* ve plazmanın normal *elektrolitleri* de büyük miktarlarda salgılanmaktadır.

Safra kesesinde yoğunlaştırma aşamasında, su ve elektrolitlerin büyük kısmı (kalsiyum iyonları hariç) safra kesesi mukozasından geriemilir. Safra tuzlarının diğer bileşenleri ve lipit maddeler olan kolesterol ve lesitin geri emilemez ve böylece safra kesesindeki safra ileri derecede yoğun hale gelmiş olur.

Kolesistokinin Safra Kesesinin Boşalmasını Uyarır. Besin maddesi gastrointestinal kanalın üst kısmında sindirilmeye başladığında, özellikle yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalmaya başlar. Boşalmanın mekanizması safra kesesi duvarının ritmik kasılmalarıdır. Ancak, etkin bir boşalma için aynı anda koledok kanalı ile duodenum arasındaki bağlantıyı sağlayan *Oddi sfinkter*inin de gevşemesi gerekir.

Safra kesesi kasılmalarını başlatan en güçlü uyarı *kolesistokinin* hormonudur. Bu hormon daha önce tartıştığımız pankreasta asiner hücrelerden sindirim enzimlerinin salgılanmasını artıran kolesistokinin ile aynıdır. Duodenum mukozasından kana kolesistokinin salgılanması için başlıca uyarı, duodenuma giren yağlı besinlerdir.

Kolesistokininin yanısıra, safra kesesi daha az güçlü olarak vagus ve enterik sinir sistemindeki *asetilkolin sekrete eden sinir lifleri* tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın üst kısmının diğer bölgelerinde motilite ve salgılamayı artıran sinirlerle aynıdır.

Özet olarak, safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinine cevap olarak duodenuma boşaltır. Kolesistokinin salgısı ise temel olarak yağlı besinler tarafından uyarılır. Yemekte yağ bulunmadığında, safra kesesi zayıf şekilde boşalır; ancak, yeterli miktarda yağ varlığında yaklaşık 1 saat içinde tamamen boşalır. **Şekil 65-11** safra salgılanmasını, safra kesesinde depolanmasını ve keseden duodenuma boşalmasını özetlemektedir.

YAĞ SİNDİRİMİ VE EMİLİMİNDE SAFRA TUZLARININ İŞLEVİ

Karaciğer hücreleri her gün yaklaşık 6 gram *safra tuzu* sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi diyette bulunan veya yağ metabolizması sırasında karaciğer hücrelerinden sentezlenen *kolesteroldür.* Kolesterol ilk önce yaklaşık eşit oranlarda *kolik asit* ve *kenodeoksikolik asite* dönüşür. Bu asitler daha sonra başlıca glisin ve daha az oranda da taurin ile birleşip *gliko-* ve *tauro-konjuge safra asitlerini* oluştururlar. Daha sonra, sodyum tuzları başta olmak üzere bu asitlerin tuzları safraya salgılanır.

Safra tuzlarının bağırsak kanalında iki önemli etkisi vardır:

İlki, besindeki yağ partikülleri üzerine deterjan etkileri vardır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağ globüllerinin küçük parçalara ayrılmasına imkan sağlayan karıştırmayı sağlar. Buna safra tuzlarının *emülsifiye edici* veya *deterjan işlevi* adı verilir.

İkinci olarak, emülsifiye edici etkiden daha önemli olarak, safra tuzları (1) yağ asitlerinin, (2) monogliseritlerin (3) kolesterolün ve (4) diğer lipitlerin bağırsak kanalından emilimine yardım ederler. Bunu lipitlerle küçük fiziksel kompleksler oluşturarak yaparlar. Oluşan komplekslere *miçel* adı verilir. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeniyle kimusta yarı çözünür nitelikteki maddelerdir. Bağırsak lipitleri bu yapı içinde mukozadan geçebilir özellik kazanırlar ve daha sonra kana emilirler.

Bu mekanizma Bölüm 66'da ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Bağırsakta safra tuzları olmadığında lipitlerin %40'ı dışkıyla kaybedilir ve kişide sıklıkla bu besinin kaybına bağlı olarak metabolik yetmezlik gelişir.

Safra Tuzlarının Enterohepatik Dolaşımı. Safra tuzlarının yaklaşık %94'ü ince bağırsaktan kana geriemilir. Bunun yaklaşık yarısı ince bağırsağın başlangıç kısımlarında *difüzyon* ile, geri kalanı ise distal ileumda *aktif taşıma* ile gerçekleşir. Daha sonra portal kana girerek karaciğere geçerler. Karaciğere ulaştıklarında bu tuzların hemen hemen tamamı karaciğerden ilk geçişte venöz sinüzoidlerden hepatik hücrelere emilir ve daha sonra safraya geri salgılanırlar.

Bu yolla tüm safra asitlerinin yaklaşık %94'ü safraya geri döner. Böylece, bu safra tuzları dışkıyla atılmadan önce 17 kez tekrar tekrar dolaşmış olurlar. Dışkıyla atılan az bir kısım safra tuzları da sürekli olarak karaciğer hücreleri tarafından yenilenir. Safra tuzlarının bu dolaşımına *enterohepatik dolaşım* adı verilir.

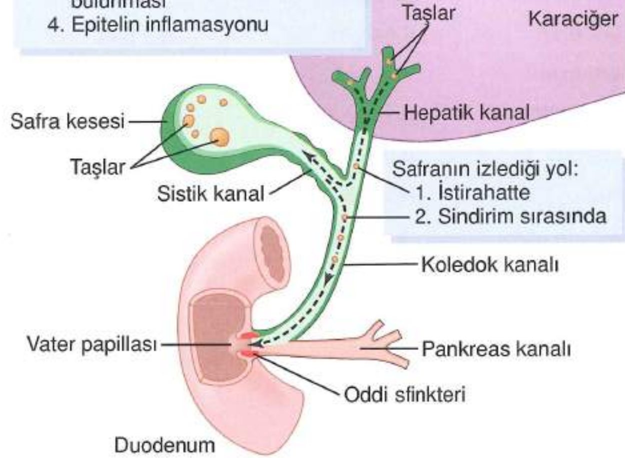
Karaciğerden günlük salgılanan safra miktarı büyük oranda safra tuzlarının varlığına bağlıdır. Enterohepatik dolaşımdaki safra tuzlarının miktarı ne kadar büyükse (genellikle toplam yaklaşık 2,5 gram) safra salgısı da o kadar fazla olur. Gerçekten de, ek olarak fazla miktarda safra tuzu alınması günlük safra salgısını yüzlerce mililitre artırır.

Safra tuzları ileumdan geriemilmeden safra fistülü ile birkaç gün veya birkaç hafta süreyle dışarı boşaltılırsa, karaciğer safra tuzu yapımını 6-10 kat artırır. Bu da gün boyunca safra salgı hızını normale yaklaştırır. Bu durum, günlük safra tuzu salgısının aktif olarak safra tuzlarının enterohepatik dolaşımda bulunması (veya yokluğu) ile kontrol edildiğini göstermektedir.

Safra Salgılanmasının Kontrolünde Sekretinin Rolü. Safra asitlerinin safra sekresyonu üzerine güçlü uyarıcı etkilerine ek olarak, pankreas salgısını da artıran *sekretin* hormonu da safra salgısını bazen yemekten birkaç saat sonra iki kattan fazla olacak biçimde artırır. Bu artan salgı safra kanal ve kanalcıklarındaki epitel hücrelerinden salgılanan, karaciğer parankim hücrelerinin kendisinden yapılan salgının artışından kaynaklanmaz, esas olarak hemen tamamen bikarbonattan zengin sulu bir çözelti şeklindedir. Bikarbonat daha sonra ince bağırsağa geçer ve mideden gelen hidroklorik asidi nötralize eden pankreas kaynaklı bikarbonata ilave olur. Böylece, duodenumun asidini nötralize eden sekretinin geribildirim mekanizması sadece pankreas salgısı üzerine etkileri yoluyla değil, daha az oranda karaciğer kanal ve kanalcıklarının salgısı üzerine etkileri yoluyla da işler.

Karaciğerden Kolesterol Salgılanması ve Safra Taşı Oluşumu

Safra tuzları karaciğer hücreleri tarafından kan plazmasındaki kolesterolden oluşturulur. Safra tuzlarının salgılanması sırasında günde 1-2 gram kadar kolesterol de kandan safraya salgılanır.



Şekil 65-12. Safra taşı oluşumu.

Kolesterol saf suda hemen tamamen çözünmezdir. Safradaki safra tuzları ve lesitin, kolesterole fiziksel olarak bağlanarak ultramikroskopik *miçeller* oluşturur. Bu konu Bölüm 66'da detaylı olarak açıklanmıştır. Safra, safra kesesinde konsantre olduğunda, safra tuzları ve lesitin de kolesterol ile birlikte konsantre olur ve böylece kolesterol çözelti içinde tutulmuş olur.

Anormal koşullarda, safra kesesinde kolesterol çökebilir ve **Şekil 65-12**'de görüldüğü gibi kolesterol taşları oluşumuna yol açabilir. Safradaki kolesterol miktarı kısmen kişinin besinlerle aldığı yağ miktarı ile belirlenir. Zira hepatik hücreler kolesterolü yağ metabolizmasının bir ürünü olarak sentezlerler. Bu nedenle, uzun süre yağ oranı yüksek diyetle beslenenler safra taşı gelişimi ile karşı karşıya kalabilirler.

Safra kesesi epitelinin inflamasyonu genellikle düşük dereceli kronik enfeksiyona bağlıdır. Bu durum safra kesesi mukozasının emilim özelliklerini değiştirir ve bazen kolesterolü giderek yüksek konsantrasyonlarda kesede bırakarak, su, safra tuzu veya diğer maddelerin aşırı emilimine yol açar. Sonuç olarak, kolesterol çökmeye başlar ve inflamasyonlu mukoza yüzeyinde önce çok sayıda küçük kolesterol kristalleri, daha sonra da büyük safra taşları oluşur.

İNCE BAĞIRSAK SALGILARI

DUODENUMDAKİ BRUNNER BEZLERİNDEN MUKUS SEKRESYONU

Bileşik muköz bezler olan *Brunner bezleri* duodenumun ilk birkaç santimetrelik bölümünde, esas olarak pilor ile Vater papillası arasında pankreas sıvılarının ve safranın

duodenuma boşaldığı yerde yerleşmiştir. Bu bezler yüksek miktarlarda alkali mukusu şu uyarılara yanıt olarak salgılarlar: (1) duodenum mukozasındaki dokunma veya iritasyon yapıcı uyaranlar, (2) vagal uyarı, midede salgı artışına yol açtığı gibi, Brunner bezlerinin salgısının artmasına da yol açar ve (3) gastrointestinal hormonlar, özellikle *sekretin*.

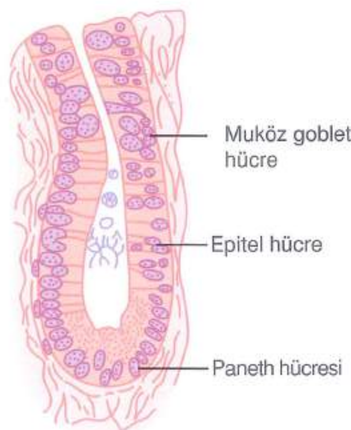
Brunner bezleri tarafından salgılanan mukusun işlevi aşırı asidik olan mide sıvılarına karşı duodenum duvarını korumaktır. Ayrıca, bezler tarafından yapılan salgı büyük ölçüde bikarbonat iyonları içerir ve bu da mideden duodenuma giren hidroklorik asidi nötralize etmek üzere pankreas salgısındaki ve karaciğer safrası kaynaklı bikarbonat iyonlarına eklenir.

Brunner bezleri sempatik uyarı ile inhibe olurlar. Yani sempatik uyarı duodenumu korumasız bırakmakta ve belki de bu sindirim kanalının bu alanının, ülserli olguların yüzde 50'sinde peptik ülserlerin geliştiği yer olmasının nedenlerinden birini oluşturmaktadır.

LİEBERKÜHN KRİPTALARINDAN BAĞIRSAK SİNDİRİM SIVILARININ SALGILANMASI

İnce bağırsağın tüm yüzeyi boyunca *Lieberkühn kriptaları* adı verilen küçük çukurcuklar (pitler) bulunur. Bunların bir örneği **Şekil 65-13'de** gösterilmiştir. Bu kriptalar bağırsak villüsleri arasında yer alır. Kripta ve villüslerin yüzeyi iki tip hücreden oluşan bir tabaka ile kaplıdır. Bu hücreler: (1) orta sayıda *goblet hücreleri;* bağırsak yüzeylerini kayganlaştıran ve kolaylaştıran *mukus* salgısı salgılarlar ve (2) çok sayıda *enterositler;* kriptalar içinde büyük miktarda su ve elektrolit salgılarlar ve sindirim ürünleri ile birlikte su ve elektrolitlerin komşu villüslerin yüzeyinden geriemilimini sağlarlar.

Bağırsak salgılarının kriptalarda enterositler tarafından günlük yapım hızı yaklaşık 1800 ml'dir. Salgılar hemen tümüyle saf hücredışı sıvıdır ve pH değeri 7,5-8,0 arasında olacak şekilde hafif alkalidir. Salgılanan sıvılar villüsler tarafından hızla geriemilirler. Sıvının kriptalardan villüslere bu geçişi kimustan maddelerin emilimi için sulu bir ortam sağlar. Böylece, ince bağırsakların ana işlevi besin maddelerinin ve sindirim ürünlerinin kana emilimini sağlamaktır.



Şekil 65-13. İnce bağırsak boyunca, villüsler arasında yer alan ve saf hücredışı sıvı salgılayan bir *Lieberkühn kriptası*.

Sulu Sıvının Salgılanma Mekanizması. Lieberkühn kriptalarından sulu bir sıvı salgılanmasına yol açan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Bu olayda iki aktif salgılanma sürecinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar: (1) kriptalara klorür iyonlarının aktif salgılanması ve (2) bikarbonat iyonlarının aktif salgılanmasıdır. Bu iyonların salgılanması zardan sodyum iyonlarının elektriksel olarak sürüklenmesine ve sıvı içine salgılanmasına yol açar. Son olarak, tüm bu iyonlar hep birlikte suyun ozmotik hareketine yol açarlar.

İnce Bağırsak Salgısındaki Sindirim Enzimleri. İnce bağırsak salgıları hücre döküntüsü içermeyecek biçimde toplandığında, hemen hiç enzim içermedikleri görülür. Ancak, mukozadaki enterositler, özellikle villüsleri kaplayanlar, besin maddelerinin epitelden *emilimi* için çeşitli özgül sindirim enzimleri içerirler. Bu enzimler şunlardır: (1) küçük peptitleri amino asitlere parçalayan çeşitli *peptidazlar,* (2) disakkaritleri monosakkaritlere parçalayan dört adet enzim, *sukraz, maltaz, izomaltaz* ve *laktaz* ve (3) nötral yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalayan *bağırsak lipazı*.

Lieberkühn kriptalarının derinlerindeki epitel hücreleri sürekli mitoza uğrarlar ve yeni hücreler yavaş yavaş bazal zar boyunca yukarıya kriptaların dışına doğru göç ederek villüsların uçlarına ulaşırlar. Böylece, sürekli olarak villüs epitelinin yenilenmesi ve yeni sindirim enzimlerinin oluşması sağlanır. Villüs hücreleri yaşlandıkça, bağırsak salgılarına karışırlar. Bir bağırsak epitel hücresinin yaşam süresi yaklaşık 5 gündür. Yeni hücrelerdeki bu hızlı büyüme ayrıca mukozada oluşan dökülmelerin hızlı tamirine de olanak sağlamış olur.

İNCE BAĞIRSAK SALGISININ DÜZENLENMESİ-BÖLGESEL UYARILAR

İnce bağırsak salgısını kontrol eden etkenler arasında en önemlileri çeşitli bölgesel enterik sinirsel reflekslerdir. Bunlar özellikle bağırsaklardaki kimüste dokunma veya iritasyon yapıcı uyaranlarla başlatılan reflekslerdir.

KALIN BAĞIRSAKTAN MUKUS SALGILANMASI

Mukus Salgılanması. İnce bağırsak mukozası gibi, kalın bağırsak mukozası da çok sayıda Lieberkühn kriptaları içerir. Ancak, kalın bağırsak mukozası ince bağırsaktan farklı olarak villüs içermez. Ayrıca epitel hücreleri hemen hemen hiç enzim içermezler; bunun yerine sadece *mukus* salgılayan muköz hücreler içerirler. Kalın bağırsaktaki

salgının büyük kısmı mukusten ibarettir. Bu mukus, az sayıdaki mukus salgılamayan-epitel hücreleri tarafından salgılanan orta miktarda bikarbonat iyonu içerir. Mukus salgısının hızı, temel olarak epitel hücrelerin doğrudan dokunma ile uyarılması ya da Lieberkühn kriptalarındaki muköz hücrelerin bölgesel sinirsel reflekslerle uyarılması ile kontrol edilir.

Kalın bağırsağın distal yarısı ile üçte ikisinin *parasempatik inervasyonunu* sağlayan *pelvik sinirlerin* uyarılması mukus sekresyonunda belirgin bir artışa yol açar. Mukustaki artış Bölüm 64'de tartışıldığı gibi, kolonda peristaltik motilite artışı ile birlikte görülür.

Sıklıkla duygusal olaylara bağlı oluşan aşırı parasempatik uyarı kalın bağırsakta aşırı mukus salgısına yol açar. Bu nedenle kişide, her 30 dakikada bir, çok az dışkı içeren ya da hiç içermeyen koyu bir mukuse bağlı bağırsak hareketleri gerçekleşir.

Kalın bağırsaktaki mukus bağırsak duvarını soyulmaya karşı korur ve ayrıca dışkıyı birarada tutan yapışkan bir ortam sağlar. Ayrıca dışkıdaki geniş bakteriyel aktiviteden bağırsak duvarını korur ve sekresyonun alkali olması (bol miktarda bikarbonat iyonlarının varlığı nedeniyle pH'sı 8,0) feçeste oluşan asitlerin bağırsak duvarına saldırmalarına karşı engel görevi yapar.

İritasyona Bağlı Su ve Elektrolit Sekresyonu Sonucu Oluşan Diyare. *Enterit* sırasında bakteriyel enfeksiyonun etkisiyle olduğu gibi, kalın bağırsağın herhangi bir bölümünün aşırı şekilde iritasyonu alkali mukuse ilaveten bol miktarda su ve elektrolit içeren sekresyona yol açar. Bu salgı iritasyon yapıcı faktörlerin sulandırılmasını ve feçesin anüse doğru hızlı şekilde ilerletilmesini sağlar. Bunun doğal sonucu olarak *diyare* gelişir. Diyare sırasında büyük miktarda su ve elektrolit kaybı gelişir. Ancak diyare iritasyon yapıcı faktörleri uzaklaştırır; böylece iyileşmeyi hızlandırır.

Kaynaklar

Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am J Physiol Cell Physiol 288:C1, 2005.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.

Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.

Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.

Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.

Gareau MG, Barrett KE: Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea. Curr Opin Pharmacol 13:895, 2013.

Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. Physiol Rev 88:1119, 2008.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 135:41, 2008.

Lee MG, Ohana E, Park HW, et al: Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion. Physiol Rev 92:39, 2012.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147, 2009.

Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 88:1547, 2008.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E405, 2009.

BÖLÜM 66

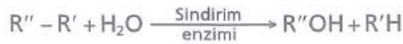
Gastrointestinal Kanalda Sindirim ve Emilim

Vücut için gerekli temel besinler (vitamin ve mineraller gibi az miktarlarda bulunanlar dışında) *karbonhidratlar, yağlar ve proteinler* olarak sınıflandırılabilir. Genel olarak, bu maddeler gastrointestinal mukozadan doğal yapılarıyla emilemezler. Bu nedenle, önce sindirim işleminden geçmedikçe vücut için besin değeri taşımazlar. Bu bölümde, önce karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirilerek emilebilecek kadar küçük bileşiklere ayrılma sürecini, sonra da sindirim son ürünlerinin ve su, elektrolitler ve diğer maddelerin emilimini tartışacağız.

ÇEŞİTLİ BESİNLERİN HİDROLİZLE SİNDİRİMİ

Karbonhidratların Hidrolizi. Diyetteki karbonhidratların hemen tümü, *monosakkaritlerin yoğunlaştırma* mekanizmasıyla birbirine bağlanması ile oluşan *polisakkaritler* veya *disakkaritlerdir.* Bu şöyle açıklanabilir: monosakkaritlerin birinden bir hidrojen iyonu (H^+) uzaklaştırılırken, diğerinden de bir hidroksil iyonu (^-OH) ayrılır; bu iki monosakkarit, iyonların ayrıldığı uçlardan birbirine bağlanır ve hidrojen ve hidroksil birleşerek suyu oluşturur (H_2O).

Karbonhidratlar sindirilirken, yukarıdaki olay geri döndürülür ve karbonhidratlar monosakkaritlere çevrilir, gastrointestinal kanaldaki sindirim sıvılarında bulunan özel enzimlerin yardımıyla sudan hidrojen ve hidroksil iyonları yeniden polisakkaritlere verilerek monosakkaritler birbirinden ayrılır. Bu süreç *hidroliz* olarak adlandırılır ve şöyle formüle edilebilir (burada R"-R' bir disakkarittir):



$$R'' - R' + H_2O \xrightarrow[\text{enzimi}]{\text{Sindirim}} R''OH + R'H$$

Yağların Hidrolizi. Diyetteki yağ hemen tamamen trigliseritlerden (nötral yağ) ibarettir. Trigliserit, üç *yağ asidi* molekülünün bir *gliserol* molekülü ile bağlanmasıyla oluşur. Bağlanma sırasında, üç molekül su uzaklaştırılır.

Trigliseritlerin sindiriminde bu reaksiyonun tersi meydana gelir: Yağ sindirimi yapan enzimler, su moleküllerini yeniden trigliserit molekülüne vererek, onu yağ asidi molekülleri ve gliserole ayırırlar. Bu olay da yine bir *hidrolizdir.*

Proteinlerin Hidrolizi. Proteinler *peptit bağları* ile birarada tutulan *amino asitlerden* oluşur. Bu bağlanmada, bir amino asitten hidroksil iyonu ayrılırken, onu izleyen amino asitten bir hidrojen iyonu ayrılır. Yani, amino asitler de yoğunlaşma ile bağlanırlar ve sindirilmeleri de hidroliz yoluyla gerçekleşir. Proteolitik enzimler su molekülünden hidrojen ve hidroksil iyonlarını protein moleküllerine vererek onları, yapıtaşları olan amino asitlere ayırırlar.

Böylece, sindirimin kimyası basittir; çünkü başlıca üç büyük besin maddesinin sindiriminde aynı temel *hidroliz* mekanizması işlemektedir. Farklı olan sadece, her besin tipinde reaksiyonu başlatmak için gerekli olan enzimlerdir.

Tüm sindirim enzimleri proteindir. Bunların farklı gastrointestinal bezlerden salgılanmaları Bölüm 65'te tartışılmıştı.

KARBONHİDRATLARIN SİNDİRİMİ

Diyetteki Karbonhidratlı Besinler. Normal olarak insanın yediği besinler arasında sadece üç büyük karbonhidrat kaynağı vardır. Bunlar, halk arasında şekerkamışı şekeri olarak bilinen bir disakkarit olan *sukroz*, sütteki bir disakkarit olan *laktoz* ve hemen hemen hayvan kaynaklı olmayan tüm besinlerde, özellikle patates ve farklı tipteki tahılda bulunan bir polisakkarit olan *nişastadır.* Daha az olarak alınan diğer karbonhidratlar *amiloz, glikojen, alkol, laktik asit, pektinler, dekstrinler* ve etlerde az miktarda bulunan *karbonhidrat türevleridir.*

Diyetle alınan diğer bir karbonhidrat da selülozdur. Ancak insanın sindirim sisteminde selülozu sindirebilen enzim bulunmamaktadır. Bu nedenle; selüloz insan için besin olarak kabul edilemez.

Karbonhidratların Sindirimi Ağız ve Midede Başlar. Besinler çiğnendiği sırada, başlıca parotis bezlerinden sal-



Şekil 66-1. Karbonhidratların sindirimi.

gılanan *pityalin* enzimi (bir α-amilaz) içeren tükürük ile karışır. Bu enzim **Şekil 66-1**'de görüldüğü gibi, nişastayı bir disakkarit olan *maltoza* ve 3 ila 9 glikoz molekülü taşıyan küçük diğer glikoz polimerlerine hidrolize eder. Fakat besinler ağızda oldukça kısa bir süre kaldıklarından, yutuluncaya kadar toplam nişastanın ancak yüzde 5 kadarı hidrolize olur.

Besinler fundusta mide salgısı ile karışmadan önce, sindirim 1 saat devam eder. Amilazın aktivitesi mide salgısının asit niteliği ile durdurulur. Çünkü enzim, pH 4,0'ün altına indiği zaman aktivitesini kaybeder. Bununla beraber, besinler mide salgısıyla tamamen karışıncaya kadar nişastanın yüzde 30-40 kadarı *maltoza* hidrolize olur.

KARBONHİDRATLARIN İNCE BAĞIRSAKTA SİNDİRİMİ

Pankreas Amilazı ile Sindirim. Pankreas salgısı da tükürük gibi α-amilaz içermektedir. Tükürükteki α-amilaz ile aynı işlevi yapan bu enzim, birkaç kat daha güçlüdür. Böylece besinler, mideden duodenuma boşaldıktan sonra 15-30 dakika içinde pankreas sindirim sıvısı ile karışır ve hemen hemen tüm karbonhidratlar sindirilir.

Genelde, karbonhidratlar duodenumu veya üst jejunumu geçmeden önce hemen hemen tamamen *maltoza* ve/veya *diğer çok küçük glikoz polimerlerine* dönüşür.

İntestinal Epitel Enzimleriyle Disakkarit ve Küçük Glikoz Polimerlerinin Monokkaritlere Hidrolizi. İnce bağırsağı kaplayan epitel hücrelerinde, *laktaz, sukraz, maltaz ve α-dekstrinaz* olmak üzere dört enzim bulunmaktadır. Bu enzimler, disakkaritleri, laktoz, sakkaroz, maltoza ve diğer küçük glikoz polimerlerini monosakkaritlere parçalayabilir. Bu enzimler, *intestinal mikrovillusların fırçamsı kenarındaki enterositler* içinde yer alırlar ve bu enterositlerle temas eden disakkaridleri sindirirler.

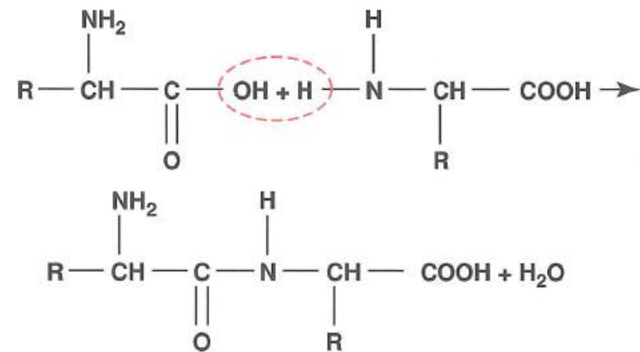
Laktoz, *galaktoz* ve *glikoz* moleküllerine parçalanır. Sukroz, *fruktoz* ve *glikoza* ayrışır. Maltoz ve diğer küçük glikoz polimerleri de *glikoz moleküllerine parçalanır*. Böylece, karbonhidrat sindiriminin son ürünlerinin hepsi monosakkaritlerdir. Bunların hepsi suda çözünürler ve hızla portal kana emilirler.

Normal diyette nişasta, diğer tüm karbonhidratlardan çok daha fazla miktarda bulunduğu için, karbonhidrat sindirimi son ürünlerinin yüzde 80'ini glikoz oluşturur; galaktoz ve fruktoz yüzde 10'un üzerine seyrek olarak çıkar.

Karbonhidrat sindiriminin ana basamakları **Şekil 66-1**'de özetlenmiştir.

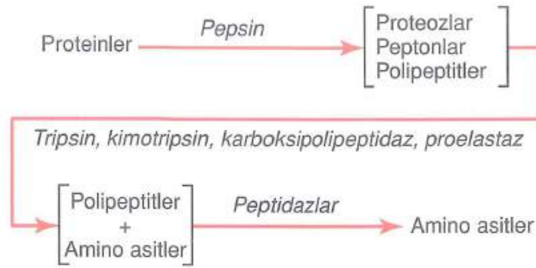
PROTEİNLERİN SİNDİRİMİ

Diyetteki Proteinler. Diyetteki proteinler, birbirine *peptit bağlarıyla* bağlı uzun amino asit zincirleridir. Tipik bir bağlanma aşağıda gösterilmiştir:

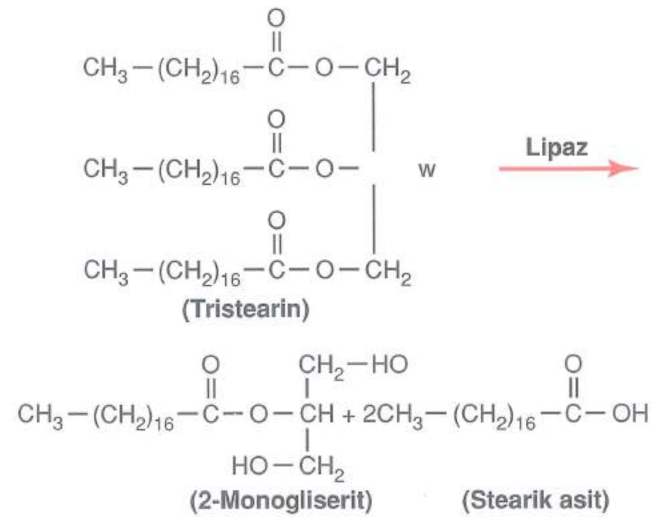


Her proteinin özelliği, protein molekülündeki amino asitlerin tipleri ve dizilimleri ile belirlenir. Çeşitli proteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Bölüm 70'de tartışılacaktır.

Proteinlerin Midede Sindirimi. Midenin önemli bir enzimi olan pepsin, pH 2-3'de en aktif, pH yaklaşık 5'in üzerinde ise inaktiftir. Bu nedenle, pepsinin proteinler üzerinde sindirim etkisi göstermesi için mide sıvısının asidik olması gereklidir. Bölüm 65'de açıklandığı gibi, mide bezleri çok miktarda hidroklorik asit salgılar. Hidroklorik asit paryetal (oksintik) hücrelerden salgılandığı



Şekil 66-2. Proteinlerin sindirimi.



Şekil 66-3. Nötral yağların lipazla katalize edilen hidrolizi.

zaman pH'sı 0,8 kadardır. Ancak, mide içeriği ve paryetal hücreler dışındaki mide bezlerinden salgılanan sekresyonla karıştıktan sonra pH 2-3 değerleri arasında kalır. Bu asidite değeri pepsinin aktivitesi için çok uygundur.

Pepsin sindiriminin önemli bir özelliği, diğer sindirim enzimlerinden pek az etkilenen bir albüminoid protein olan *kollajeni* sindirmesidir. Kollajen, etteki hücrelerarası bağ dokusunun önemli bir elementidir. Sindirim kanalındaki enzimlerin, etteki hücresel proteinlere erişip sindirmeleri için önce kollajen liflerinin sindirilmesi gereklidir. Bu nedenle, mide sıvısında pepsin bulunmayan kişilerin yediği et, sindirim enzimlerinin hücresel proteinlere erişememesi sonucu, tam olarak sindirilemez.

Şekil 66-2'de gösterildiği gibi, pepsin protein sindirimini sadece başlatır ve sıklıkla toplam protein sindiriminin sadece yüzde 10-20 kadarını sağlar. Pepsin, proteinleri; proteozlara, peptonlara ve az miktarda polipeptitlere dönüştürür. Proteinlerin parçalanması amino asitlerin arasındaki peptit bağlarının hidrolizi yoluyla gerçekleşir.

Protein Sindiriminin Büyük Bölümü Pankreasın Proteolitik Enzimleri ile Sağlanır. Protein sindiriminin büyük bölümü üst ince bağırsakta, duodenum ve jejunumda, pankreas salgısının proteolitik enzimlerinin etkisiyle ortaya çıkar. Proteinlerin kısmen parçalanmış ürünleri mideden ince bağırsağa girdiklerinde **Şekil 66-2**'de gösterildiği gibi pankreastan *gelen tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz ve proelastaz* enzimlerinin etkisiyle karşılaşır.

Tripsin ve kimotripsin protein moleküllerini küçük polipeptitlere parçalar; karboksipolipeptidaz daha sonra amino asitleri polipeptitlerin karboksil ucundan ayırır. *Proelastaz*, etleri bir arada tutan elastin liflerini sindirecek olan *elastaza* dönüşür.

Proteinlerin çok küçük bir yüzdesi pankreas sıvısı ile amino asitlere kadar sindirilir. Bir çoğu, dipeptit ve tripeptit halinde kalır.

Peptitlerin, İnce Bağırsak Villuslarını Kaplayan Enterositlerdeki Peptidazlar Tarafından Sindirimi. Proteinlerin son sindirimi, temel olarak , bağırsak lümeninde, duodenum ve jejunumda olmak üzere ince bağırsakların villuslarını kaplayan enterositler tarafından gerçekleştirilir. Bu hücreler yüzlerce mikrovillustan oluşan bir *fırçamsı kenara* sahiptirler. Bu *mikrovillusların* herbirinin hücre zarında, bağırsak sıvılarıyla temasa geçtikleri yerde çok sayıda *peptidazlar* vardır.

İki tip peptidaz enzimi özellikle önemlidir. Bunlar *aminopolipeptidaz* ve *dipeptidazlardır*. Bunlar, daha büyük polipeptitleri, tripeptit, dipeptit ve amino asitlere parçalama yeteneğine sahiptirler. Amino asitler, dipeptit ve tripeptitler kolay bir şekilde mikrovillus zarından enterositlerin iç kısmına taşınırlar.

Son olarak, enterositlerin sitozolü içinde, amino asitler arasında kalan bağlara özgül başka çok sayıda peptidaz vardır. Dakikalar içinde, geride kalan hemen hemen tüm dipeptit ve tripeptitler son basamak olan tek amino asitlere sindirilir; bunlar daha sonra enterositten kana geçerler.

Emilen protein sindiriminin son ürünlerinin yüzde 99'undan fazlası amino asittir. Nadiren peptitler ve çok nadiren de tam protein molekülü emilebilir. Bu çok az miktarda emilen tam protein molekülleri bile, Bölüm 35'de tartışıldığı gibi ciddi alerjik veya immünolojik bozukluklara neden olabilirler.

YAĞLARIN SİNDİRİMİ

Diyetteki Yağlar. Diyetteki yağların en büyük bölümü *trigliserit* olarak da bilinen nötral yağlardır. **Şekil 66-3**'de görüldüğü gibi, trigliseritlerin her molekülü bir gliserol çekirdeği ve üç yağ asidinden oluşmaktadır. Nötral yağ, daha çok hayvan kaynaklı besinlerde ve çok daha az olarak da bitki kaynaklı besinlerde bulunur.

Günlük diyette, az miktarda fosfolipit, kolesterol ve kolesterol esterleri de bulunmaktadır. Fosfolipitler ve kolesterol esterlerinin yapısında yağ asidi bulunduğu için, bunlar da yağ olarak kabul edilebilir. Kolesterol, yağ asiti içermeyen bir sterol bileşiğidir ancak yağların bazı fiziksel

ve kimyasal özelliklerini taşır. Kolesterol, yağlardan elde edilir ve yağlara benzer şekilde metabolize olur. Bu nedenle kolesterol diyet bakış açısından yağ olarak kabul edilir.

Yağların Sindirimi Esas Olarak İnce Bağırsakta Meydana Gelir. Trigliseritlerin az bir miktarı, ağızdaki dilaltı bezlerinden salgılanıp *tükürükle yutulan lingual lipaz* tarafından midede sindirilir. Bu sindirim miktarı yüzde 10'dan daha az olup genellikle önemsizdir. Yağ sindirimi esas olarak aşağıdaki gibi ince bağırsakta meydana gelir.

Yağ Sindiriminde İlk Adım, Yağların Safra Asitleri ve Lesitin ile Emülsiyon Haline Getirilmesidir. Yağ sindiriminde ilk adım yağ taneciklerinin fiziksel olarak çok küçük globüllere ayrılarak suda erir nitelikteki sindirim enzimlerinin bu yüzeylere etki etmesini sağlamaktır. Bu süreç, *yağların emülsiyon haline getirilmesi olarak adlandırılır* ve mide sindirim ürünlerinin midede karıştırılması ile başlar.

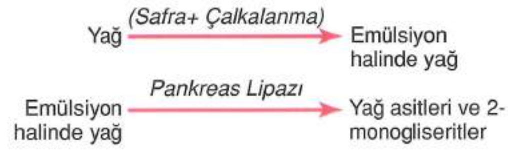
Emülsiyon işleminin çoğu duedonumda, karaciğerin sindirim enzimi içermeyen *safra* salgısı yardımı ile gerçekleşir. Safra çok miktarda *safra tuzları ve* fosfolipit *lesitin* içerir. Özellikle lesitin emülsiyon olayında büyük önem taşır. Safra tuzu ve lesitin moleküllerinin suda iyonizasyon gösteren polar bölümleri suda erir özellik taşırken, moleküllerin kalan kısımları yağda erir durumdadır. Bu yüzden, bu karaciğer salgılarının yağda erir kısımları yağ damlacıklarının yüzeyinde çözünürken, polar bölümleri dışa doğru uzanır. Dışa doğru uzanan polar bölümler yağı çevreleyen sulu sıvıda çözünür, bu da yağın yüzey gerilimini büyük oranda azaltır.

Karıştırılamayan bir sıvıda bir yağ damlacığının yüzey gerilimi düşük olduğu zaman, karıştırma sırasında, yüzey geriliminin büyük olduğu duruma göre çok daha kolay küçük partiküllere parçalanırlar. Sonuç olarak, safra tuzları ve lesitinin (özellikle lesitinin) en büyük görevi yağ damlacıklarının ince bağırsağın karıştırıcı hareketleriyle parçalanmasını sağlamaktır. Bu etki yağları temizlemek için evlerde yaygın olarak kullanılan deterjanların etkisine benzemektedir.

İnce bağırsağın karıştırıcı hareketleriyle yağ damlacıklarının çapı belirgin şekilde küçüldüğü zaman, yağın toplam alanı birkaç kat artar. Bağırsaktaki emülsiyon halindeki yağ partiküllerinin ortalama büyüklükleri 1 mikrometreden daha küçük olduğu için, emülsifikasyon sırasında yağların toplam yüzey alanı 1000 kat artmaktadır.

Lipazlar suda-erir bileşiklerdir ve bu nedenle yağ damlacıklarının sadece yüzeylerinde etkili olurlar. Bu da, safra tuzlarının ve lesitinin deterjan işlevinin yağ sindirimi için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Trigliseritler Pankreatik Lipaz ile Sindirilir. Trigliseritlerin sindiriminde en önemli enzim, pankreas salgısında bulunan *pankreatik lipazdır*. Bu enzim, pankreas



Şekil 66-4. Yağların sindirimi.

sıvısında, bir dakika içinde ulaşabileceği tüm gliseritleri sindirmeye yetecek kadar bol miktarda bulunur. İnce bağırsağın epitel hücreleri de az miktarda *enterik lipaz* diye bilinen enzimi taşırlar, ancak bu genellikle önemsizdir.

Yağ Sindiriminin Son Ürünleri: Serbest Yağ Asitleri. **Şekil 66-4**'de gösterildiği gibi, diyetteki trigliseritlerin çoğu, pankreatik lipaz tarafından *serbest yağ asitleri* ile *2-monogliseritlere* parçalanırlar.

Yağ Sindiriminin Hızlandırılmasında Safra Tuzlarının Rolü-Miçel Oluşumu. Trigliseritlerin hidrolizi büyük ölçüde geri dönüşlü bir olaydır. Bu nedenle, sindirilen yağların yakınında monogliserit ve yağ asitlerinin birikmesi sindirimi durdurur. Bununla birlikte, safra tuzları, monogliserit ve yağ asitlerini sindirilen yağların yanından hızla uzaklaştırır. Sindirimin bu son ürünlerinin, oluştukları hızda uzaklaştırılması aşağıda açıklandığı gibi gerçekleşir.

Safra tuzları, yüksek konsantrasyonda olduklarında çapları 3-6 nanometre kadar olan küçük küresel, silindirik *miçeller* oluşturma eğilimi taşırlar. Her miçelde 20-40 kadar safra tuzu molekülü bulunur. Her safra tuzu molekülünde yağda eriyen bir sterol çekirdeği ve suda eriyen bir polar grup vardır. Miçeldeki 20-40 safra tuzu molekülünün sterol çekirdekleri biraraya toplanarak miçelin ortasında küçük yağ damlacığını oluştururlar. Moleküllerin polar grupları miçelden dışa doğru uzanır. Polar gruplar negatif yüklü oldukları için, tüm miçelin, sindirim salgılarının suyunda çözünür duruma gelmesini ve yağ kana emilene kadar, sabit kalmalarını sağlar.

Safra tuzu miçelleri aynı zamanda monogliserit ve serbest yağ asitlerini taşıyan bir taşıma ortamı olarak da görev yaparlar. Safra tuzları olmasaydı, monogliserit ve yağ asitleri epitel hücrelerinin fırçamsı kenarında çözünmemiş durumda bulunurlardı. Daha sonra tartışılacağı gibi, monogliserit ve serbest yağ asitleri buradan emilir. Bu maddelerin fırçamsı kenara taşınmasıyla, safra tuzları tekrar tekrar kullanılmak üzere yeniden kimusa serbestlenir.

Kolesterol Esterleri ve Fosfolipitlerin Sindirimi. Diyetteki kolesterolün çoğu, serbest kolesterolün bir mol yağ asidi ile birleşmesinden oluşan kolesterol esterleri şeklindedir. Fosfolipitler de moleküllerinde yağ asidi zin-

cirlerini taşırlar. Kolesterol esterleri ve fosfolipitler, pankreas salgısındaki lipaz ile serbest yağ asitlerine hidrolize olur. *Kolesterol ester hidrolaz*, kolesterol esterini, *fosfalipaz* A_2, fosfolipidi hidrolize eder.

Safra tuzu miçelleri, monogliserit ve yağ asitlerinde olduğu gibi serbest kolesterol için de taşıma rolünü yürütürler. Miçellerin bu işlevi olmadan kolesterol emilemez.

GASTROİNTESTİNAL EMİLİMİN TEMEL İLKELERİ

Bölüm 4'de detaylı bir şekilde tartışılan hücre zarından taşınmanın temel özelliklerini yeniden gözden geçiriniz. Aşağıdaki bölümlerde gastrointestinal emilim sırasında özelleşmiş taşıma olayları tartışılmaktadır.

EMİLİMİN ANATOMİK TEMELİ

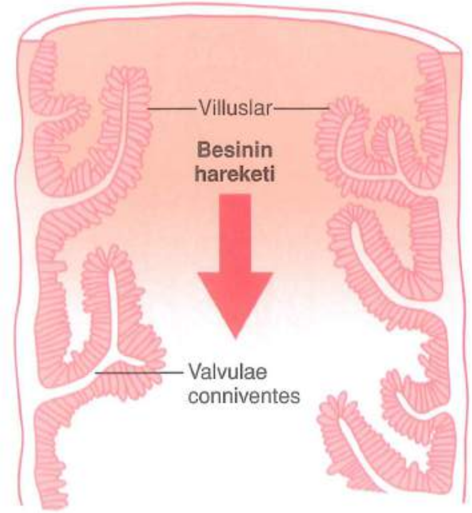
Emilmesi gereken sıvının günlük miktarı, alınan sıvı (yaklaşık 1,5 litre) ile çeşitli gastrointestinal salgıların (7 litre kadar) toplamına eşittir. Bu toplam olarak günde 8-9 litreyi bulmaktadır. Bunun yaklaşık 1,5 litresi hariç tümü ince bağırsakta emilir ve hergün sadece 1,5 litre sıvı ileoçekal kapaktan kolona geçmek üzere ince bağırsakta kalır.

Mide, villus tipinde emilim zarının olmaması ve epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar olması nedeniyle, gastrointestinal kanalda çok zayıf bir emilim yüzeyine sahiptir. Ancak, yağda yüksek oranda eriyebilen alkol gibi maddelerle aspirin gibi ilaçlar yine az miktarlarda emilebilir.

Kerckring kıvrımları, Villuslar ve Mikrovilluslar Bağırsak Mukozasının Emilim Yüzeyini 1000 Kat Artırır. **Şekil 66-5**, ince bağırsak mukozasının emilim yüzeyini göstermektedir. *Valvulae conniventes* (veya *Kerckring kıvrımları)* denilen çok sayıda kıvrımların bulunması ince bağırsak mukozasının yüzeyini üç kat artırır. Kıvrımlar ince bağırsağın büyük bir bölümünde sirküler olarak uzanırlar, özellikle duodenum ve jejunumda iyi gelişmişlerdir ve burada lümene doğru 8 mm çıkıntı yapacak şekilde uzanırlar.

İnce bağırsağın epitel yüzeyinde ileoçekal kapağa kadar milyonlarca *villus* bulunmaktadır. **Şekil 66-5** ve daha ayrıntılı olarak **Şekil 66-6**'da gösterildiği gibi, yakınlaşan kapakçıklar da (valvulae conniventes) mukoza yüzeyinden yaklaşık 1 mm çıkıntı yaparlar. İnce bağırsağın üst kısmında villuslar o kadar sıktır ki, adeta birbirlerine değerler ancak daha distal bölüme doğru seyrekleşirler. Mukozada villusların bulunması, emilim yüzeyini 10 kat daha artırır.

Son olarak, her bir villus üzerinde bulunan her ince bağırsak epitel hücresinde, *fırçamsı kenarda*, her hücreden 0,1 mikrometre çapında ve 1 mikrometre boyunda



Şekil 66-5. İnce bağırsağın longitüdinal kesiti, villuslarla kaplı yakınlaşan kapakçıkları (valvulae conniventes) göstermektedir.

1000 kadar *mikrovillus* lümende kimusa doğru uzar. **Şekil 66-7**'de bu mikrovillusların elektron mikroskopik fotoğrafı görülmektedir. Bu yapı ince bağırsak içinde materyelle karşılaşan yüzeyi 20 kat artırır.

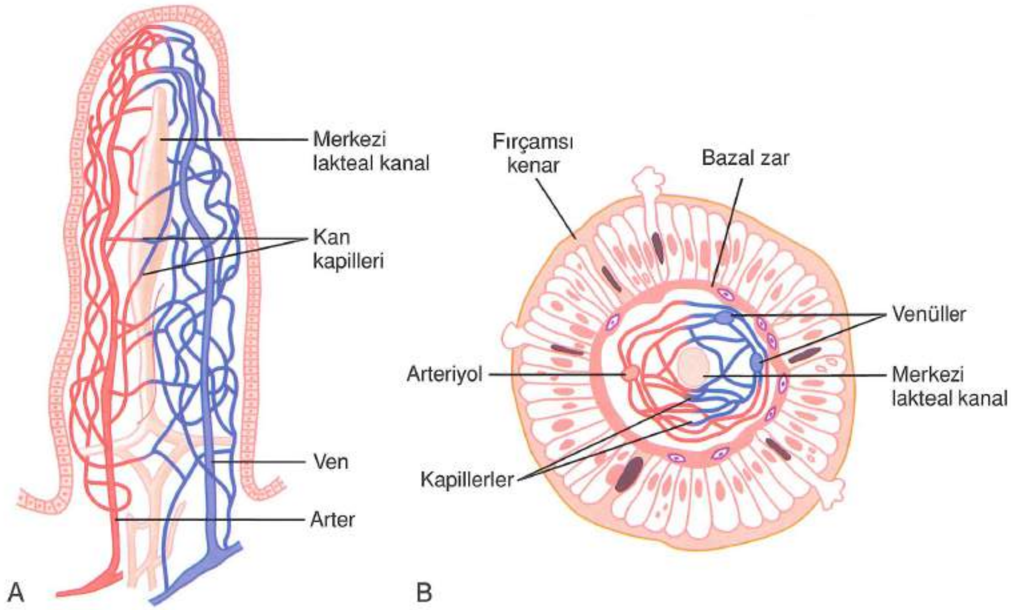
Böylece, Kerckring kıvrımları, villuslar ve mikrovilluslar sayesinde mukozanın toplam emilim yüzeyi 1000 kat artarak, tüm ince bağırsakta 250 metrekare veya daha fazla olmaktadır. Bu bir tenis kortunun yüzeyi kadardır.

Şekil 66-6*A*'da villusların boyuna kesitte genel organizasyonu gösterilerek, özellikle (1) sıvı ve erimiş maddelerin portal sisteme emilmesi için özel üstünlükler taşıyan damar sistemi ve (2) lenf damarlarına emildiği *merkezi lakteal* kanalla ilişkisi belirtilmiştir. **Şekil 66-6*B***, bir villusun enine kesitini, **Şekil 66-7**'de hücre dışı maddelerin epitel zarı ile sarılı olarak hücreye alındığı birçok küçük *pinositik vezikülü* göstermektedir. *Pinositoz* ile gerçekleşen emilim, toplam emilimin çok az bir kısmını oluşturmaktadır.

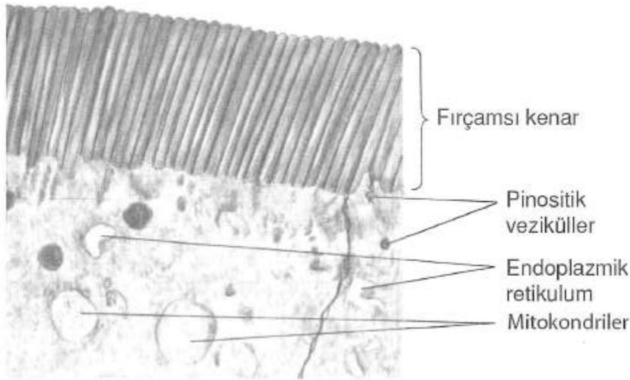
Ayrıca fırçamsı kenarın mikrovillusları içinde paralel uzayan birçok aktin filamenti, mikrovillusları hareket ettirerek, sürekli olarak ince bağırsaktaki sıvının yeni bir bölümüyle karşılaşmasını sağlar.

İNCE BAĞIRSAKTA EMİLİM

İnce bağırsaktan günde birkaç yüz gram karbonhidrat, 100 gr. ya da daha çok yağ, 50-100 gr. kadar amino asit, 50-100 gr. iyon ve 7-8 litre su emilir. Normal ince bağırsağın emilim *kapasitesi* bundan çok daha fazladır: Günde



Şekil 66-6. Villusun işlevsel organizasyonu. **A.** Boyuna kesit, **B.** Enine kesitte epitel hücrelerinin altında yer alan bazal membran ve bu hücrelerin dış uçlarındaki fırçamsı kenar görülmektedir.



Şekil 66-7. Gastrointestinal epitel hücrelerinin fırçamsı kenarı, fırçamsı kenarın hemen altındaki pinositoz vezikülleri, mitokondriler ve endoplazmik retikulum görülmektedir. (Dr. *William Lockwood*'un izniyle).

birkaç kilogram karbonhidrat, 500 gr. yağ, 500-700 gr. protein ve 20 litre ya da daha çok su emilebilir. *Kalın bağırsak*, çok az miktarda besin maddesi absorbe ettiği halde, su ve iyonların emilimine daha çok katkıda bulunur.

SUYUN İZOOZMOTİK EMİLİMİ

Su, ince bağırsak zarından tamamen *difüzyon* ile taşınır. Ayrıca bu difüzyon genel ozmoz yasalarına uygun olarak gelişir. Bu nedenle, kimus yeterince sulandığında, su ince bağırsak mukoza villuslarından kana ozmoz yoluyla emilir.

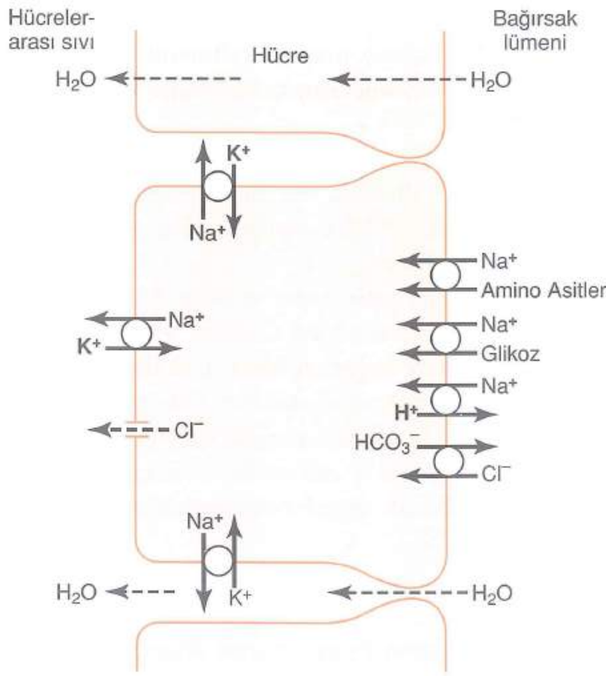
Diğer taraftan, su aksi yönde, plazmadan kimusa da geçebilir. Bu geçiş tipi, özellikle mideden duedonuma hiperozmotik eriyikler geçtiği zaman görülür. Dakikalar içinde, ozmozla yeterli miktarda su geçerek kimusu plazma ile izoozmotik duruma getirir.

İYONLARIN EMİLİMİ

Bağırsak Zarından Sodyumun Aktif Taşınması. Günde 20-30 gram kadar sodyum ince bağırsak salgılarına sekrete edilmektedir. Ayrıca normalde kişi besinler ile günde 5-8 gram sodyum almaktadır. Böylece sodyumun feçesle kaybını önlemek için gastrointestinal sistemden günde 25-35 gram sodyum emilir. Bu miktar, vücutta bulunan tüm sodyumun yaklaşık yedide biri kadardır.

İnce bağırsak sıvısının vücut dışına büyük miktarda kaybedildiği ağır diyarelerde, birkaç saat içinde vücudun sodyum yedekleri ölümcül düzeye kadar inebilir. Halbuki normalde sodyum salgılandıktan sonra sürekli emildiği için, feçesle günlük sodyum kaybı bağırsak sodyumunun yüzde 0,5'inden daha azdır. Daha sonraki tartışmalarda göreceğimiz gibi sodyum, şekerler ve amino asitlerin emiliminde de önemli rol oynar.

İntestinal sistemde sodyum emilimin temel mekanizması **Şekil 66-8**'de gösterilmiştir. Bu mekanizmanın ilkeleri de Bölüm 4'de tartışılmıştır. Bölüm 28'de açıklandığı gibi, aynı mekanizma sodyumun renal tübüllerden ve safra kesesinden emiliminde de geçerlidir.



Şekil 66-8. Bağırsak epitelinden sodyum, klor, glikoz ve amino asitlerin emilimi. Suyun ozmotik olarak emildiğine, yani suyun epitel zarından sodyumu "izlediğine" dikkat ediniz.

Sodyum emilimi, epitel hücreleri içinden, hücrelerin bazal ve yan çeperleri yoluyla hücrelerarası alana sodyumun aktif taşınmasıyla sağlanır. Bu aktif taşıma genel aktif taşıma yasalarına uymaktadır: Enerji tüketimi gereklidir ve hücre zarındaki uygun adenozin trifosfataz (ATPaz) enzimi ile katalize edilir (Bölüm 4'e bakınız). Sodyumun bir kısmı klorür iyonlarıyla beraber taşınır. Sodyumun, pozitif elektriksel yükleri negatif yüklü klorür iyonlarını da pasif olarak "sürükler".

Hücre zarının bazolateral tarafından sodyumun aktif taşınması ile hücre içindeki konsantrasyonu düşer (yaklaşık 50 mEq/litre). Kimusta sodyum konsantrasyonu normal olarak 142 mEq/litre (yani yaklaşık plazmadakine eşit) olduğu için, sodyum elektrokimyasal gradyan doğrultusunda epitel hücrelerin fırçamsı kenarından epitel hücrelerin sitoplazmalarına taşınır. Sodyum, ayrıca özel taşıyıcı proteinlerle, fırçamsı kenar zarından birlikte taşınır. Bu özel taşıyıcılar arasında (1) sodyum-glikoz birlikte taşıyıcısı, (2) sodyum-amino asit birlikte taşıyıcısı ve (3) sodyum-hidrojen değiştiricisi yer alır. Bölüm 28'de açıklandığı gibi, bu taşıyıcıların fonksiyonu böbrek tübüllerindekilere benzer. Bu taşıyıcılar, sodyum iyonlarını, epitel hücrelerinden interstisyel aralığa ve parasellüler alana taşır. Ayrıca bu taşıyıcılar, glikoz ve amino asitlerin sekonder aktif emilimini de sağlarlar, bunun için enerji kaynakları bazolateral zardaki aktif sodyum-potasyum (Na^+-K^+) ATPaz pompasıdır.

Suyun Ozmozu. Transport sürecinde bundan sonraki adım, parasellüler ve transsellüler yollarla suyun ozmozudur. Bu ozmoz, paraselüler alandaki artmış iyon konsantrasyonunun oluşturduğu ozmotik gradyandan kaynaklanır. Ozmoz en çok, epitel hücrelerinin apikal kenarlarındaki sıkı bağlantılar yoluyla oluşur (parasellüler yol), fakat bir miktar doğrudan hücreden geçiş de görülür (transsellüler yol). Suyun ozmotik geçişi paraselüler alanda sıvı hareketini doğurur ve en sonunda sıvı, villusların dolaşım kanına katılır.

Aldosteron Sodyum Emilimini Büyük Oranda Artırır. Kişi dehidrate olduğu zaman, adrenal bezlerin korteksinden hemen her zaman büyük miktarda aldosteron salgılanır. Bu aldosteron, 1-3 saat içinde, ince bağırsak epitel hücreleri tarafından, sodyum emiliminin tüm yönleriyle ilgili enzim ve transport mekanizmalarını güçlendirir. Sodyum emiliminde artma, daha sonra klorür iyonları, su ve diğer bazı maddelerin emiliminde sekonder artışlara sebep olur.

Aldosteronun bu etkisi özellikle kolonda önemlidir. Çünkü feçesle hemen hemen hiç sodyum klorür kaybına izin vermez, ancak çok az su kaybına izin verir. İntestinal sistemdeki aldosteronun bu etkisi, kişi, sodyum klorür deplesyonunda iken ve dehidrate olduğu zaman vücuttaki su ve tuzu korumaya çalışan aldosteronun renal tübüllerdeki etkisi ile aynıdır.

Klorür İyonlarının İnce Bağırsaktan Emilimi. İnce bağırsağın üst kısmında, klorür emilimi başlıca pasif difüzyonla gerçekleşir. Sodyum iyonlarının epitel yoluyla emilimi, kimusta elektronegatiflik, epitel hücrelerinin arasındaki parasellüler bölgede ise elektropozitiflik meydana getirir. Sonra klorür iyonları bu elektriksel gradyan boyunca sodyum iyonlarını "izlerler". Klor kanallarıyla bazolateral zarda mevcut olan klor, fırçamsı kenar zarındaki klor-bikarbonat değiştirici ile kalın bağırsak ve ileumun fırçamsı kenar zarından da emilir. Klor hücreden bazolateral zarda bulunan klor kanalları yoluyla ayrılır.

Bikarbonat İyonlarının Duodenum ve Jejunumda Emilimi. Sıklıkla, çok miktarda bikarbonat iyonunun, ince bağırsağın üst bölümünde emilimi gerekir; çünkü, hem pankreas salgısı, hem de safra ile duedonuma çok fazla bikarbonat iyonu geçmektedir. Bikarbonat iyonları dolaylı yolla şu şekilde emilir: Sodyum iyonları emildiği zaman, oldukça fazla miktarda hidrojen iyonu da, daha önce açıklandığı gibi, bir kısım sodyumla değişerek lümene salgılanır. Bu hidrojen iyonları daha sonra bikarbonatla birleşerek karbonik asit (H_2CO_3) oluştururlar. Bu da su ve

karbondioksit oluşturmak üzere ayrışır. Su, kimusla birlikte bağırsak lümeninde kalır, fakat karbondioksit kolayca kana absorbe olarak ekspirasyonla akciğerlerden atılır. Böbrek tübüllerinde görülen mekanizma ile aynı olan bu işleme "bikarbonat iyonlarının aktif emilimi" denir.

İleum ve Kalın Bağırsakta Bikarbonat İyonlarının Salgılanması-Klor İyonlarının Emilimi. Kalın bağırsağın tüm yüzeyinde olduğu gibi, ileumdaki villusların yüzeyindeki epitel hücreleri de klorür iyonlarının emilimiyle değişmek üzere bikarbonat iyonlarını salgılamada özel bir yeteneğe sahiptir (**Şekil 66-8**'e bakınız). Kalın bağırsakta, bakteriler tarafından oluşturulan asit ürünlerini nötralize etmek için, bazik nitelikteki bikarbonat iyonları bu işlemle sağlanmış olur.

Bazı Diyare Tiplerinde Kalın Bağırsak Epitelinden Aşırı Klor İyonu, Sodyum İyonu ve Su Salgılanması. Bağırsak epitel hücre kıvrımlarının alt kısımlarında, bağırsakların lümen tarafındaki yüzeylerini kaplayacak olan yeni epitel hücrelerini oluşturmak üzere, devamlı bölünmeye uğrayan olgunlaşmamış epitel hücreleri vardır. Bu yeni hücreler henüz kriptaların içinde iken ince bağırsak lümenine sodyum klor ve su salgılarlar. Bu salgı kriptaların dışındaki epitel hücreleri tarafından hemen geri emilir. Böylece, ince bağırsak lümeninde sindirilmiş maddelerin emilimi için sıvı sağlarlar.

Kolera ve diyare yapan bazı diğer bakterilerin toksinleri bu epitelyum kıvrımların salgısını o kadar fazla uyarabilir ki, sekresyon miktarı çok artar ve geri emilim sınırlı kalır. Böylece, sıklıkla, diyare ile 5-10 litrelik su ve tuz kaybına sebep olur. Hasta 1-5 gün içinde bu sıvı kaybından ölür.

Aşırı diyareye bağlı sekresyon bir kolera toksini altbiriminin epitel hücreiçine girişi ile başlar. Bu alt birim, çok sayıda klor kanallarının açılmasına sebep olan bol miktarda cAMP oluşumunu uyarır. Bu kanallar, klor iyonlarının, hücre içinden kriptalara hızlı bir şekilde akmasını sağlar. Bunun, bir sodyum pompasını aktive ettiğine inanılmaktadır. Son olarak, tüm bu aşırı miktardaki sodyum klor, suyun kriptalara aşırı ozmozuna da neden olarak tuzla birlikte hızlı bir sıvı akışına yol açar. Başlangıçta tüm bu fazla sıvı bakteriyi alıp götürür ve hastalığın kontrolünde değerlidir. Ancak, iyi şeylerin fazlası da zarar verir, vücudun aşırı dehidratasyonundan dolayı aşırı su kaybı ölümcül olabilir. Çoğu durumda, kolera hastasının hayatı basitçe, kaybı karşılamak için fazla miktarlarda sodyum klor solüsyonunun verilmesiyle kurtarılabilir.

Kalsiyum, Demir, Potasyum, Mağnezyum ve Fosfatın Aktif Emilimi. *Kalsiyum iyonları* özellikle duodenumda aktif olarak emilir. Bu emilim vücudun kalsiyum ihtiyacına göre duyarlı bir şekilde kontrol edilir. Kalsiyum emilimini kontrol eden önemli bir faktör, paratiroid bezlerinden salgılanan *paratiroid hormonu* ve başka bir faktör de *D vitaminidir*. Paratiroid hormonu D vitaminini aktive eder, aktive olmuş D vitamini de kalsiyum emilimini büyük ölçüde artırır. Bu etkiler Bölüm 80'da tartışılacaktır.

Demir iyonları da, ince bağırsaktan emilir. Demir emiliminin ilkeleri ve vücudun -özellikle hemoglobin yapımı için -gereksinimlerine göre emilimin düzenlenmesi Bölüm 33'de açıklanmıştı.

Potasyum, magnezyum, fosfat ve belki *diğer iyonlar* da aktif olarak mukozadan emilir. Genelde, tek değerli iyonlar çok miktarda ve kolay emilirler. Çift değerli iyonlar normalde çok az miktarda emilirler. Örneğin, kalsiyum iyonlarının en fazla emilimi normal sodyum emiliminin 1/50'si kadardır. Neyse ki, normalde vücut için ancak çok küçük miktarlarda çift değerli iyon gereklidir.

BESİN MADDELERİNİN EMİLİMİ

Karbonhidratların Esas Olarak Monosakkarit Olarak Emilimi

Karbonhidratların tümü monosakkaritler halinde emilir. Çok az miktarda disakkarit emilmekle birlikte, daha büyük karbohidrat bileşikleri hiç emilmezler. Emilmiş monosakkaritlerin çok büyük bir kısmı *glikozdur*. Glikoz, emilen karbonhidrat kalorisinin genellikle yüzde 80'inden fazlasını oluşturur. Glikozun bu kadar yüksek bir yüzdeye sahip olmasının nedeni, glikozun, karbonhidratlı besin maddelerimiz arasında en fazla bulunan nişastanın son sindirim ürünü olmasıdır. Emilen monosakkaritlerin diğer yüzde 20'si hemen hemen tamamen *galaktoz* ve *fruktozdan* oluşmuştur. Galaktoz sütten kaynaklanır, fruktoz ise şekerkamışı monosakkaritlerinden biridir.

Monosakkaritlerin hemen hemen hepsi sekonder aktif taşınmayla emilir. Önce glikozun emilimini tartışacağız.

Glikoz Sodyumla Birlikte-Taşıma Mekanizmasıyla Taşınır. Bağırsak zarında, sodyum taşınmasının yokluğu durumunda hemen hemen hiç glikoz emilemez. Çünkü, glikoz, sodyumun aktif taşınmasıyla birlikte taşınır (**Şekil 66-8**'e bakınız).

Bağırsak zarında sodyum taşınmasında iki aşama yer alır. Bunlardan ilki, sodyum iyonlarının, ince bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral zarlarından interstisyel sıvıya aktif taşınmasıdır. Bu taşınma epitel hücresi içindeki sodyum miktarını azaltır. İkincisi, hücreler içinde sodyumun azalması, sodyumun ince bağırsak lümeninden *kolaylaştırılmış difüzyonla* enterositlerin fırçamsı kenarından geçerek hücre içine difüze olmasına sebep olur. Bir sodyum iyonu, önce bir *taşıma proteini* ile birleşir. Fakat bu protein, sodyumu, glikoz gibi bazı uygun maddelerle birleşene kadar hücrenin iç kısmına taşımayacaktır. Neyse ki, ince bağırsaktaki glikoz eşzamanlı olarak aynı taşıma

proteinine bağlanır sodyum ve glikoz birlikte hücre içine taşınır. Hücre içi sodyum konsantrasyonunun düşük olması, sodyumu aynı anda glikozla birlikte hücre içine "sürükler". Glikoz enterosit içinde iken diğer transport proteinleri ve enzimler, glikozun paraselüler alana doğru kolaylaştırılmış difüzyonuna neden olur.

Özet olarak, glikozun enterositlerden paraselüler alana hareketi için son gücü sağlayan, ince bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral zarlarından sodyumun aktif taşınmasıdır.

Diğer Monosakkaritlerin Emilimi. Galaktoz da glikoz gibi hemen hemen aynı mekanizma ile taşınır. Diğer taraftan, fruktoz taşınması sodyumla birlikte taşıma mekanizmasıyla meydana gelmez. Bunun yerine fruktoz, ince bağırsak epiteli boyunca sodyum transportuyla eşleşmeksizin kolaylaştırılmış difüzyonla taşınır.

Fruktozun çoğu enterositlerden geçerken glikoza çevrilir. Yani fruktozun çoğu enterositlere girdiğinde bu hücrede fosforillenir, sonra glikoza çevrilir. Fruktoz sodyumla birlikte taşınmadığı için toplam taşıma hızı glikoz veya galaktozun ancak yarısı kadardır.

Proteinlerin Dipeptit, Tripeptit veya Aminoasit Olarak Emilimi

Daha önce açıklandığı gibi proteinlerin büyük bölümü, sindirimden sonra dipeptit, tripeptit ve birkaç serbest amino asit şeklinde ince bağırsak epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarından emilirler. Bu taşıma için gereken enerjinin çoğu, glikozun sodyumla birlikte taşınması için kullanılan enerjiye benzer biçimde sağlanır. Yani peptit ya da amino asit moleküllerinin çoğu taşımanın oluşabilmesi için, hücrenin mikrovillus zarlarına sodyum bağlanmasını da gerektiren özel bir taşıma proteini ile bağlanır. Sodyum iyonu, daha sonra hücrenin iç kısmına doğru elektrokimyasal gradyanla hareket eder ve amino asit ya da peptidi beraberinde çeker. Bu, *amino asit ve peptitlerin ko-transportu* (veya *sekonder aktif transportu*) diye adlandırılır (**Şekil 66-8**'e bakınız). Birkaç amino asit bu sodyumla birlikte taşıma mekanizmasını gereksinim duymaz. Bunun yerine, fruktozun kolaylaştırılmış difüzyonla taşınmasına benzer biçimde, özel bir zar proteini ile taşınır.

İnce bağırsak epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarında amino asit veya peptit taşıyan en az beş protein tipi tanımlanmıştır. Taşıma proteinlerinin çokluğu farklı amino asit ve peptitlerin değişik bağlanma özellikleri nedeniyle gereklidir.

Yağların Emilimi

Bu bölümde, daha önce işaret edildiği gibi, yağlar monogliserit ve serbest yağ asitlerine sindirildikten sonra, bu sindirim son ürünleri, ilk aşamada *safra asidi miçellerinin* merkezi lipit bölümünde erirler. Bu miçellerin çoğu, ancak 3-6 nanometre çapında ve dış yüzeyleri de elektriksel bakımdan yüklü olduğu için kimusta çözünmüş durumda bulunurlar. Monogliserit ve serbest yağ asitleri bu şekilde, ince bağırsak hücrelerinin fırçamsı kenarındaki mikrovilluslarının yüzeyine taşınırlar, hareketli olan mikrovillusların yüzeyine penetre olurlar. Burada monogliseritler ve yağ asitleri hızla miçellerin dışına geçer, buradan da hücre içine girer. Bunun mümkün olabilmesinin nedeni, lipitlerin epitel hücresi zarında da çözünebilir olmasıdır. Bu işlem sonunda kalan safra asidi miçelleri, tekrar kimusa dönerek monogliserit ve yağ asitlerini tekrar tekrar absorbe eder ve bunları epitel hücrelerine taşırlar.

Böylece, miçeller, yağ emilimi için oldukça önemli olan bir "taşıma" işlevi yürütmektedir. Bol miktarda safra asidi miçelleri bulunduğu zaman, yağların yaklaşık yüzde 97'si absorbe olur. Safra asidi miçelleri bulunmadığı zaman, normal olarak yağların ancak yüzde 40-50 kadarı emilir.

Yağ asitleri ve monogliseritler epitel hücrelerine girdikten sonra, düz endoplazmik retikulum tarafından tutularak yeniden trigliseritleri oluştururlar ve esas olarak lenf *şilomikronları* içinde taşınarak torasik lenf kanalı yoluyla dolaşıma dökülürler.

Yağ Asitlerinin Portal Kana Doğrudan Emilimi. Tereyağındaki gibi kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin az bir kısmı, trigliseritlere dönüşüp lenfatiklere emilmek yerine, bu dönüşümü geçirmeden doğrudan portal kana geçerler. Kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin emilimindeki bu farkın nedeni, kısa zincirli yağ asitlerinin suda daha çok erir olmaları ve endoplazmik retikulumda tekrar trigliseritlere dönüşmemeleridir. Bu özellikler, kısa zincirli yağ asitlerinin ince bağırsak epitel hücrelerinden doğrudan ince bağırsak villuslarının kan kapillerlerine geçmelerini sağlar.

KALIN BAĞIRSAKTA EMİLİM: DIŞKININ OLUŞUMU

Günde, yaklaşık 1500 ml kadar kimus ileoçekal kapaktan kalın bağırsağa geçer. Bu kimustaki su ve elektrolitlerin çoğu kolonda emilir, genellikle 100 ml'den daha az sıvı dışkıyla atılır. Ayrıca, iyonların hepsi absorbe olarak, sadece yaklaşık 1-5 mEq sodyum ve klorür iyonu dışkıyla kaybedilir.

Kalın bağırsaktaki emilimin büyük kısmı kolonun proksimal yarısında gerçekleşir ve bu bölüme *absorpsiyon kolonu* adı verilir. Öte yandan distal kolonun başlıca işlevi depolama ile ilgilidir ve bu nedenle *depo kolonu* adını alır.

Elektrolit ve Suyun Emilimi ve Salgılanması. Kalın bağırsağın mukozası, ince bağırsak gibi aktif sodyum emilimi yapar ve sodyum emiliminden doğan elektriksel potansiyel de klorür emilimine yol açar. Kalın bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ince bağırsaktakinden çok daha sıktır. Bu yapı, iyonların bu sıkı bağlantılardan geriye difüzyonunu önleyerek kalın bağırsak mukozasının sodyum iyonlarını ince bağırsağa kıyasla çok daha fazla absorbe etmesini sağlar. Yani daha büyük konsantrasyon gradyanına karşı emilim gerçekleşir. Bu, fazla miktarlarda aldosteron varsa özellikle doğrudur, çünkü aldosteron sodyum taşıma yeteneğini büyük oranda artırır.

Ayrıca, ince bağırsağın distal bölümü ile *kalın bağırsak mukozasından bikarbonat iyonları* salgılanır ve eşzamanlı olarak aynı miktarda klor iyonları ile daha önce açıklandığı gibi değişimli taşıma işlemi yardımıyla absorbe olur. Bikarbonat, kolondaki bakteriyel etkinin, asidik son ürünlerini nötralize etmeye yardım eder.

Sodyum ve klor iyonlarının emilimi kalın bağırsak mukozasında ozmotik fark meydana getirerek, suyun da emilimine yol açar.

Kalın Bağırsağın Maksimum Emilim Kapasitesi. Kalın bağırsaktan günde en çok 5-8 litrelik bir sıvı ve elektrolit emilebilir. İleoçekal kapak veya kalın bağırsak sekresyonu yoluyla, kalın bağırsağa giren toplam miktar, bu miktarı aştığı zaman fazlalık, dışkıda diyare olarak ortaya çıkar. Daha önce belirtildiği gibi, kolera veya diğer bakteriyel enfeksiyonların toksinleri sıklıkla terminal ileumdaki kriptalar ve kalın bağırsaktan günde 10 litre veya daha fazla sıvı salgısına yol açarlar. Bu da ciddi ve bazen ölümcül diyareye neden olur.

Kolonda Bakteri Etkinliği. *Normalde absorbe edici kolonda çok sayıda bakteri, özellikle kolon basilleri bulunur.* Bunlar az miktarda selüloz sindirerek, bu yolla günde vücuda az da olsa kalori sağlarlar. İnsanda önemli olmamakla beraber, otla beslenen hayvanlara bu enerji çok gereklidir.

Bakteri etkinliği sonucu oluşan öteki maddeler K vitamini, B_{12} vitamini, tiyamin, riboflavin ve çeşitli gazlar, kalın bağırsakta gaz oluşumuna katkı sağlayan, özellikle karbondioksit, hidrojen gazı ve metandır. K vitamini ayrı bir önem taşır; çünkü, günlük olarak besinlerle alınan vitamin normal kan pıhtılaşması için yetersiz kalmaktadır.

Dışkının Bileşimi. Normal olarak dışkının dörtte üçü *su* ve dörtte biri *katı maddeden* oluşur. Katı maddeler arasında yaklaşık yüzde 30 *ölü bakteri*, yüzde 10-20 *yağ*, yüzde 10-20 *inorganik madde*, yüzde 2-3 *protein* ve yüzde 30 kadar da *sindirilmemiş atık maddeler* bulunur. Ayrıca sindirim sıvılarında safra pigmenti gibi kuru içerik ve dökülmüş epitel hücreleri de vardır. Bilirübinden gelen *sterkobilin* ve *ürobilin* dışkının kahverengi olmasına yol açar. Kokusu ise, temel olarak bakteri etkinliği ile oluşan ürünlere bağlıdır. Bu, kişiden kişiye kolondaki bakteri florası ve yenilen besinlerin tipine bağlı olarak değişir. Temel kokulu ürünler, *indol, skatol, merkaptanlar* ve *kükürtlü hidrojenden oluşur.*

Kaynaklar

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012.

Bachmann O, Juric M, Seidler U, et al: Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. Acta Physiol (Oxf) 201:33, 2011.

Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G519, 2007.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. Physiology (Bethesda) 23:95, 2008.

Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption. Nutr Rev 67:109, 2009.

Hui DY, Labonté ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G839, 2008.

Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E1183, 2009.

Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82:245, 2002.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes. Physiol Rev 82:1, 2002.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids. J Clin Invest 118:3247, 2008.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 291:733, 2011.



Gastrointestinal Bozuklukların Fizyolojisi

Gastrointestinal bozuklukların etkili tedavisi için gastrointestinal fizyoloji hakkında temel bilgiye sahip olmak gereklidir. Bu nedenle, bu bölümün amacı fizyolojide özel yeri veya önemi olan bazı tipik gastrointestinal fonksiyon bozukluklarını tartışmaktır.

Yutma ve Özofagus Bozuklukları

Yutma Mekanizmasının Felci. Beşinci, dokuzuncu veya onuncu sinir harabiyeti, yutma mekanizmasının önemli bir bölümünde felce neden olur. Ayrıca poliyomiyelit ve ensefalit gibi bazı hastalıklar, beyin sapındaki yutma merkezinde oluşturdukları hasar nedeniyle yutmaya engel olabilirler. Bunlardan başka, *muskuler distrofide* olduğu gibi yutma kaslarının felci veya *myastenia gravis veya botulizmde* olduğu gibi nöromüsküler ileti bozukluğu da yutmanın normal işleyişini önleyebilir.

Yutma işlevinin tümünde veya bir bölümünde felç olduğunda şu anormallikler görülebilir: (1) yutma işleminin tam olarak ortadan kalkmasıyla yutma yapılamaz, (2) glottis'in kapanmasındaki yetersizlik sonucu yiyecekler özofagus yerine akciğerlere geçebilir ve (3) burnun arka deliklerini kapatan yumuşak damak ve uvula yetersizliği yiyeceklerin buruna kaçmasına yol açabilir.

Yutma felcinin en ağır örneği derin anestezi altındaki hastalarda ortaya çıkar. Ameliyat masasında hastalarda sıklıkla büyük miktarlardaki mide içeriği farinkse geçer. Anestetik madde yutma işlemini felç ettiği için, hastalar mide içeriğini tekrar yutmak yerine, trakea içine doğru emerler. Bunun sonucunda, bu hastalar bazen kusmuklarıyla boğularak ölürler.

Akalazya ve Megaözofagus. *Akalazya,* yutma sırasında alt özofagus sfinkterinin gevşeyememesi nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Sonuç olarak, yiyeceklerin özofagustan mideye geçişi aksar. Patolojik incelemeler özofagusun alt üçte ikilik bölümündeki miyenterik pleksus sinir ağında hasar olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak alt özofagus kasları spastik olarak kasılı durumda kalır ve yutma sırasında yiyecekler bu bölgeye ulaştığında miyenterik pleksus, gastroözofageal sfinkterin "karşılayıcı gevşemesini" sağlayan sinyali iletme yeteneğini kaybetmiştir.

Akalazya ağırlaştıkça yutulmuş yiyecekleri normalde birkaç saniyede mideye boşaltan özofagus, bu işi birkaç saatte bile başaramayabilir. Aylar ve yıllar geçtikçe özofagus çok fazla genişleyerek çoğu zaman bir litre kadar yiyeceği içinde taşıyabilecek hal almaya başlar. Uzun süren özofagus stazı sırasında enfeksiyon olur ve kokuşmaya başlar. Enfeksiyon özofagus mukozasının ülserleşmesine de neden olur. Bu durum bazen şiddetli retrosternal ağrı veya rüptüre (yırtılma) ve ölüme yol açabilir. Yutturulan özel bir özofagus tüpünün ucundaki balon şişirilerek özofagusun alt ucunun gerilerek genişletilmesiyle hastaya önemli ölçüde yarar sağlanabilmektedir. Antispazmolitik ilaçlar (düz kasları gevşeten ilaçlar) da yararlı olabilmektedir.

Mide Bozuklukları

Gastrit-Mide Mukozasının İnflamasyonu

Özellikle erişkinlerde, orta yaşlarda olmak üzere tüm toplumda hafif ve orta derecede gastrit oldukça yaygındır.

Gastrit inflamasyonu yüzeysel olduğunda çok zararlı değildir. Ancak, mide mukozasının derinlerine geçebilir ve uzun süren olgular çoğunda mide mukozasının hemen hemen tümünde atrofiye neden olabilir. Bu durumu çok az vakada, midenin kendi salgıladığı pepsinin mide mukozasını ülserler oluşturacak şekilde aşındırması sonucu gastrit akut ve ağır seyirli olabilir.

Yapılan araştırmalara göre, gastritlerin çoğu mide mukozasındaki kronik bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Bu durum çoğu zaman yoğun antibiyotik tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir.

Ayrıca, ağızdan alınan bazı iritan maddeler koruyucu mide mukoza engeline mukus bezlerine ve mide mukoza hücreleri arasındaki epitelyal sıkı bağlantı yerlerine zarar vererek ağır akut veya kronik gastritlere yol açmaktadır. *Alkol ve aspirin* en genel bu hasarı yapan iki maddedir.

Mide Bariyeri ve Gastritte Bu Bariyerin Aşılması. Normalde mideden direkt kana besin absorbsiyonu çok azdır. Absorbsiyonun yavaş olması aslında mide mukozanın kendine özgü iki özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bunlar: (1) mide koyu ve yapışkan mukus salgılayan oldukça dayanıklı mukus hücreleriyle örtülüdür ve (2) birbirine komşu epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar (tight junction) vardır. Bu ikisine eklenen diğer absorsiyon engellerinin hepsine birden "mide mukoza bariyeri" adı verilir.

Normalde bu bariyer mide suyundaki çok yüksek hidrojen iyonu konsantrasyonu (plazma hidrojen iyonu konsantrasyonundan ortalama 100.000 kat kadar fazladır) mukus tabakasından nadiren az miktarda diffüze olarak epitelyal membrana ulaşabilir. Gastritte bu bariyerin geçirgenliği çok artar. Hidrojen iyonları mide epiteline difüze olur, kısır döngü oluşturarak ilerleyici biçimde mide mukoza hasarı ve atrofisine yol açar. Buna ek olarak, mukozayı peptik sindirim enzimlerine duyarlı hale getirir, böylece bu süreç sıklıkla bir mide ülseriyle sonuçlanır.

Kronik Gastrit, Mide Atrofisi ve Midede Sekresyon Azalmasına Yol Açabilir

Kronik gastritli birçok insanda mide mukozasında giderek artan atrofi oluşur, mide sindirim salgıları giderek azalır veya durur. Ayrıca bazı bireylerde mide mukozasına karşı otoantikor geliştiğine ve bunun mide atrofisine yol açtığına inanılmaktadır. Mide atrofisinde mide sekresyonunun azlığı *aklorhidriye* ve bazen *pernisiyöz anemi*ye yol açar.

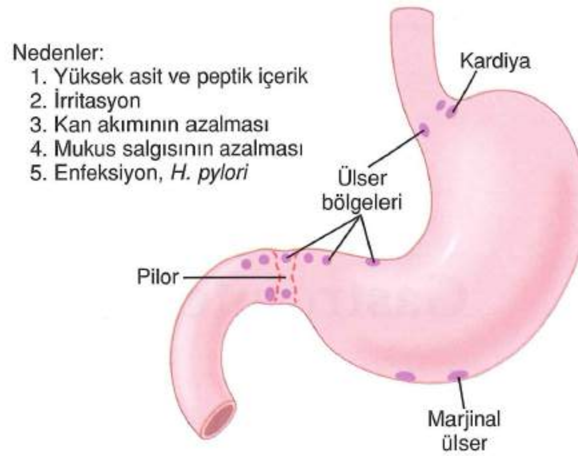
Aklorhidri (ve Hipoklorhidri). Aklorhidri midenin hidroklorik asit sekresyonunun yetersiz olması anlamına gelir. Maksimum uyarıdan sonra mide sekresyonunun pH'sı hala 6.5'un altına inemiyorsa aklorhidri tanısı konulur. *Hipoklorhidri*, asit sekresyonunun azalması demektir. Asit salgılanmadığı zaman genellikle pepsin de salgılanamaz. Salgılanırsa bile, pepsin aktivasyonu için asit ortam gerektiğinden, asit yokluğu pepsinin fonksiyon görmesini engeller.

Mide Atrofisi Pernisiyöz Anemiye Sebep Olabilir. Mide atrofisi ve aklorhidriye pernisiyöz aneminin eşlik etmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Normal mide salgısında *intrensek faktör* denilen bir glikoprotein mevcuttur ve hidroklorik asidi salgılayan pariyetal hücreler tarafından salgılanır. İleumdan B_{12} vitamininin yeterli miktarda absorbpsiyonu için intrensek faktör bulunması gerekmektedir. İntrensek faktör midede B_{12} vitamini ile bağlanarak, gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine geçtiğinde onu sindirilerek parçalanmaktan korur. Daha sonra intrensek faktör-vitamin B_{12} kompleksi terminal ileuma ulaştığında, intrensek faktör ileum epitel yüzeydeki reseptörüne bağlanır. Bu şekilde B_{12} vitamininin absorbsiyonu mümkün olabilir.

İntrensek faktör eksikliğinde, B_{12} vitamininin ancak 1/50'si absorbe olabilmektedir. Bu yüzden yiyeceklerden yeterli miktarda B_{12} vitamini sağlanamaz. Sonuçta kemik iliğinde yeni oluşan genç eritrositler yeterince olgunlaşamaz ve pernisiyöz anemi oluşur. Pernisiyöz anemi bölüm 33'de daha geniş şekilde tartışılmaktadır.

Peptik Ülser

Peptik ülser, mide veya bağırsak mukozasının, mide sıvısının veya üst ince bağırsak sekresyonunun sindirim işlevi sonucu soyulmuş bölümüdür. **Şekil 67-1** peptik ülserin en sık oluştuğu gastrointestinal bölgeleri göstermektedir. Ülserlerin sıklıkla yerleştikleri bölgelerin, duodenumun ilk birkaç santimetresi içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca, peptik ülserler sıklıkla mide antrumunun küçük kurvaturu boyunca ve daha ender olarak da özofagus mide suyu reflüsüne bağlı olarak alt ucunda oluşurlar. Gastrojejunostomi gibi, mide ile bağırsağın bazı bölümleri arasında, cerrahi



Şekil 67-1. Peptik Ülser.

geçiş sağlandığı durumlarda, mide ve ince bağırsağın jejunumu arasında *marjinal ülser* denilen bir peptik ülser tipi de sıklıkla görülmektedir.

Peptik Ülserin Temel Nedeni. Peptik ülser, mide suyu sekresyonu hızı ile (1) gastroduodenal mukoza bariyeri tarafından oluşturulan koruma etkinliğinin derecesi ve (2) duodenal sıvı tarafından mide asidi nötralizasyonu arasındaki *denge bozukluğundan* kaynaklanmaktadır. Normal olarak mide sıvısıyla karşılaşan tüm mukoza bölgelerinin mukus bezleri tarafından desteklendiği hatırlanmalıdır. Bu mukus bezleri; alt özofagusun bileşik mukus bezleri ile başlar, mideyi örten mukus hücreleri, mide bezlerindeki boyun mukus hücreleri ve esas olarak mukus salgılayan derin pilorik bezler, duodenum üst kısımlarında oldukça alkalen sıvı salgılayan duodenum Brunner bezleri ile son bulur.

Mukoza, mukusla korunmasına ek olarak, duodenum *ince bağırsakdaki alkali sekresyonun* ile de korunmaktadır. Özellikle mide suyunun hidroklorik asidini nötralize eden ve büyük miktarda sodyum bikarbonat içeren *pankreas salgısı* önem taşır. Bu özellik pepsini inaktive ederek mukozanın sindirimini önlemektedir. Ayrıca (1) duodenum duvarının ilk kısımlarındaki büyük Brunner bezlerinin salgılarında ve (2) karaciğerden gelen safrada bol miktarda bikarbonat iyonu bulunmaktadır.

Sonuç olarak, mide suyunun nötralizasyonunu sağlamak için iki geribildirim kontrol mekanizma işler:

1. Duodenuma aşırı miktarda asit girdiğinde, sinirsel ve hormonal yollardan refleks mekanizma ile mide salgılama fonksiyonu ve peristaltizmi inhibe edilir. Böylece mide boşalma hızı azaltılır.
2. İnce bağırsaklarda asidin bulunması ince bağırsak mukozasından *sekretini* serbestletir. Sekretin, yüksek konsantrasyonda sodyum bikarbonat içeren pankreas sıvısının hızlı sekresyonunu sağlamak üzere kan yoluyla pankreasa ulaşır. Pankreas sıvısı yüksek miktarda sodyum bikarbonat içerir. Bu yolla, asit nötralizasyonu için daha fazla sodyum bikarbonat elde edilir.

Böylece, bir peptik ülser iki şekilde oluşabilir: (1) Asit ve pepsinin mide mukozasından aşırı salgılanması veya (2) gastroduodenal mukoza bariyerinin asit-pepsin kompleksinin sindirici gücüne karşı koyma yeteneğinin azalması.

Peptik Ülserin Özgül Nedenleri

***Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu Gastro-duodenal Mukoza Bariyerini Yıkar ve Mide Asit Sekresyonunu Uyarır.** Peptik ülserli hastaların en az %75'inde mide mukozalarının son bölümü ile duodenum mukozasının ilk bölümlerinin *Helicobacter Pylori ile* kronik olarak enfekte oldukları saptanmıştır. Bu enfeksiyon başladığı zaman, antibakteriyel tedavi ile yok edilmedikçe hayat boyu sürer. Bakteriler hem fiziksel yetenekleri ile, hem de amonyum salgılayarak mukoza bariyerini eritirler ve hidroklorik asit salgısını uyarırlar. Sonuçta, midenin güçlü asidik sindirim sıvıları, alt tabakaya epitele penetre olur ve sindirim kanal duvarını, epitel hücrelerini sindirir. Böylece, peptik ülsere yol açar.

Ülser Oluşmasının Diğer Nedenleri. Duodenumun başlangıç bölümlerinde peptik ülseri bulunan birçok insanda mide asit sekresyonu hızı, normalden daha fazladır ve zaman zaman normalin iki katına kadar çıkmıştır. Artmış olan bu sekresyon, kısmen bakteriyel enfeksiyona bağlı olsa da, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar ve peptik ülserli kişilerde mide asit sekresyonunun nöral uyarımındaki artışına ilişkin kanıtlar, nedeni ne olursa olsun, mide suyu sekresyonundaki aşırı artışın (örneğin ruhsal bozukluklar) peptik ülsere yol açabileceğini göstermektedir.

Ülsere zemin hazırlayan diğer faktörler şunlardır: (1) *sigara içmek* midenin sekresyon yapan bezlerinin sinirsel stimülasyonunu artırdığı için, (2) *alkol* mukozal bariyeri yıkması nedeniyle (3) *aspirin ve diğer non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar* mukozal bariyeri tahrip ettiği için.

Peptik Ülserin Tedavisi. Peptik ülserlerin çoğunda enfeksiyöz temel olduğunun saptanmasından sonra tedavi anlayışı önemli ölçüde değişmiştir. İlk bildirilere göre, peptik ülserli tüm olgular iki yöntemle etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir: (1) Diğer ajanlarla birlikte enfeksiyon yapan bakterilerin öldürülmesi amacıyla *antibiyotiklerin* kullanılması, (2) histaminin uyarıcı etkisini bloke eden, mide bezlerinde histamin$_2$ reseptörleri üzerinden asit sekresyonunu baskılayan ilaçlar, özellikle bir antihistaminik olan *ranitidine*, mide asit sekresyonunu %70-80 oranında azaltabilir.

Geçmişte, peptik ülser tedavisinde kullanılan bu yöntemler geliştirilmeden önce, midenin yaklaşık olarak beşte dördünün çıkarılması gerekiyordu bu şekilde mide suyu miktarı hastaların çoğunun tedavi edilmesi için yeterli olacak düzeye kadar düşürülüyordu. Diğer tedavi yöntemi, mide salgı bezlerinin parasempatik uyarılmasını sağlayan iki vagus sinirinin kesilmesiydi. Bu yöntem hemen hemen tüm asit ve pepsin salgılanmasını geçici olarak bloke eder ve çoğunlukla girişimden sonraki bir hafta içinde ülser veya ülserleri tedavi etmektedir. Bununla birlikte, birkaç ay sonra mide sekresyonu eski düzeyine yaklaşır ve birçok hastada ülser yeniden oluşur.

Tedaviyi etkileyen yeni fizyolojik yaklaşımların çok daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Buna rağmen, bazı nadir durumlarda, örneğin ülserin aniden büyük kanamaya yol açtığı ağır hastalarda cesurca cerrahi girişimlerin yapılması hâlâ gerekli olabilir.

İnce Bağırsak Bozuklukları

İnce Bağırsakta Besinlerin Anormal Sindirimi-Pankreas Yetersizligi

Sindirim bozukluğunun önemli nedenlerinden biri, pankreas sıvısının ince bağırsağa boşalmasındaki yetersizliktir. Pankreas sekresyon eksikliği (1) *pankreatitte* (daha sonra anlatılacak) (2) *pankreas kanalı* papilla Vateri bir safra taşı ile *tıkandığında*, veya (3) kötü huylu bir tümör nedeniyle *pankreas başının çıkarıldığı* durumlarda görülür.

Pankreatik salgı eksikliği, tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidaz, pankreatik amilaz, pankreatik lipaz ve diğer birkaç sindirim enziminin eksikliği anlamına gelmektedir. Bu enzimler olmadığında, ince bağırsaklara ulaşan yağların yüzde 60 kadarı ile protein ve karbonhidratların da üçte birinden yarısına kadar miktarları emilmeden dışarı atılır. Sonuçta, alınan besinlerin büyük bir bölümü beslenme için kullanılmaz ve bol miktarda, yağlı dışkı çıkarılır.

Pankreatit—Pankreasın inflamasyonu. Pankreatit pankreas iltihabı demektir. *Akut* veya *kronik pankreatit* şeklinde görülebilir.

Pankreatitin en sık nedeni alkol kullanımıdır. İkinci en sık neden ise safrataşı ile papila Vateri'nin tıkanmasıdır. Her ikisi birlikte tüm nedenlerin yüzde 90'ından sorumludurlar. Bir safrataşı papila Vateri'yi tıkadığında pankreasın ana salgı kanalını ve aynı zamanda ana safra kanalını da tıkamaktadır. Sonuçta, pankreas enzimleri pankreas kanallarında ve asinüslerde tutulurlar. Olay devam ettikçe, *tripsin inhibitörlerinin etkileme kapasitelerini aşacak kadar fazla* düzeyde tripsinojen birikir ve küçük miktarda tripsinojen aktive olarak tripsin haline geçer. Tripsin daha çok miktarda tripsinojeni ve bunun yanında kimotripsinojeni ve karboksipeptidazı da aktive ederek pankreas kanalları ve asinüslerdeki proteolitik enzimlerin hemen tümünün aktivasyonuna neden olan bir kısır döngüyü başlatır. Bu enzimler hızla pankreasın büyük bir bölümünü sindirerek bazen tam ve devamlı bir şekilde pankreasın sindirim enzimi sekrete etme yeteneğini ortadan kaldırırlar. Bu durum günler, hatta saatler içinde ölüme yol açacak kadar ağır olabilir.

İnce Bağırsak Mukozasında Malabsorpsiyon—Spru

Ender durumlarda, yiyecekler iyi sindirilseler bile, besin maddeleri ince bağırsaktan yeterli düzeyde absorbe edilememektedir. Bazı hastalıklar mukozadan absorpsiyonun azalmasına neden olabilirler. Bunlar çoğu zaman *"şupru"* genel başlığı altında sınıflandırılmaktadır. İnce bağırsağın büyük bölümü çıkarıldığında da malabsorbsiyon görülebilir.

Nontropikal Spru. *İdiopatik şupru, çölyak hastalığı* (çocuklarda) veya *gluten enteropatisi* diye birçok isim verilen bir tip şupru özellikle buğday ve çavdar olmak üzere, tahılda bulunan *glutenin* toksik etkisi sonucu oluşur. Bazı insanlar bu tür etkiye duyarlıdırlar. Bu kişilerde

glutenin doğrudan doğruya bağırsaktaki enterositlere karşı yıkıcı etkisi vardır yâda hastalık immünolojik veya allerjik reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Hastalığın hafif şekillerinde, villuslar üzerindeki entorosit mikrovillusları, absorbsiyon yüzeyini yarıya indirecek kadar haraplanmıştır. Daha ağır şekillerde villuslar körelmiş ve böylece bağırsağın absorbsiyon alanı daha da azalmıştır. Bu hastalıkta, özellikle çocuklarda, diyetten buğday ve çavdar ununun çıkartılmasıyla birkaç hafta içinde iyileşme görülür.

Tropikal Spru. *Tropikal şupru* adı verilen farklı bir şupru tipi tropikal bölgelerde görülmektedir ve çoğu zaman antibakteriyel ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Neden olarak özel bir bakteri bulunamamış olmasına rağmen, belirlenemeyen enfeksiyöz ajanlarla intestinal mukozada oluşan inflamasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır.

Spru'da Malabsorpsiyon. Spru'nun erken dönemlerinde diğer sindirim ürünlerinin absorbsiyonuna oranla yağların absorbsiyonu daha fazla bozulmuştur. Dışkıda bulunan yağ, sindirilmemiş nötral yağdan çok hemen hemen tümüyle yağ asidi tuzları şeklindedir. Bu da sorunun sindirim sorunu değil bir absorbsiyon sorunu olduğunu göstermektedir. Gerçekte bu durum dışkıda yağ fazlalığı anlamına gelen *steatore* olarak adlandırılır.

Daha ağır şupru olgularında proteinler, karbonhidratlar, kalsiyum, K vitamini, folik asit ve B_{12} vitamini yanında diğer birçok gerekli maddelerin de emiliminin önemli ölçüde bozulmuş olduğu görülür. Sonuçta kişide (1) çoğu zaman önemli boyutta kilo kayıpları ile birlikte ağır beslenme yetersizliği, (2) osteomalasi (kalsiyum eksikliğine bağlı kemik demineralizasyonu), (3) K vitamini eksikliğine bağlı pıhtılaşma bozukluğu ve (4) folik asit ve B_{12} vitamininin absorbsiyonunun azalmasına bağlı pernisiyöz anemi tipinde makrositik anemi görülür.

Kalın Bağırsak Bozuklukları

Kabızlık

Kabızlık, feçesin kalın bağırsaklarda yavaş ilerlemesi anlamına gelir. Kabızlık sıklıkla çok miktarda sert ve kuru dışkının inen kolonda birikmesiyle oluşur, buradaki birikme sıvının aşırı emilmesine ya da sıvı alınmasının yetersiz olmasına bağlıdır. Bağırsak içeriğinin ilerlemesine engel olan tümör, bağırsağı sıkıştıran yapışıklıklar veya ülser gibi herhangi bir bağırsak patolojisi kabızlığa neden olabilir. Bebekler nadiren kabız olur, fakat hayatın ilk yıllarında defekasyon kontrolünü öğrenmek gereği, eğitimin bir parçasıdır; bu kontrol doğal defekasyon refleksinin inhibisyon ile sağlanmaktadır. Klinik deneyimler, kişinin defekasyon refleksi uyandığında defekasyon yapmaması halinde veya kişi doğal dışkılama yerine gereğinden fazla laksatif kullanması sonucu, bir zaman sonra reflekslerin ilerleyici biçimde güç kaybettiğini ve kolonun *atonik* hale geldiğini göstermektedir. Bu yüzden, bir şahıs hayatın ilk döneminde gastrokolik ve gastroduodenal reflekslerin kalın bağırsakta kitle hareketleri uyardığında dışkılama yaparak bağırsak alışkanlığı kazanması, yaşamının kalan kısmında kabızlık oluşması olasılığını azaltır.

Kabızlık sigmoid kolonun kısa bir segmentinin spazmından da kaynaklanabilir. Normalde kolonda hareket çok zayıftır, bu yüzden hafif dereceli bir spazm bile çoğunlukla şiddetli kabızlık nedeni olabilir. Kabızlığın günlerce sürmesi ve spastik sigmoid kolonun arkasında aşırı miktarda dışkı birikmesinden sonra ortaya çıkan aşırı miktarda kolon sekresyonu çoğu zaman bir gün veya daha uzun süren diyareye yol açmaktadır. Bundan sonra tekrarlayan kabızlık ve diyare dönemleri ile döngü tekrar başlar.

Megakolon (Hirschsprung hastalığı) Bazı durumlarda dışkılama ancak haftada veya daha uzun zamanda bir olacak kadar şiddetli bir kabızlık ile karşılaşılabilir. Bu durum kolon çapının 8-10 cm'ye ulaşacak kadar genişlemesine neden olarak aşırı miktardaki dışkı materyalinin kolon içinde birikmesine yol açar. Bu durum *megakolon* veya *Hirschsprung hastalığı* olarak adlandırılmaktadır.

Megakolonun nedenlerinden biri, bir *sigmoid kolon segmentinde miyenterik pleksusta gangliyon hücresi* yokluğu veya eksikliğidir. Sonuçta kalın bağırsağın bu bölümünde ne defekasyon refleksleri ne de güçlü peristaltik hareketler oluşmaz. Sigmoid kolonun bu kısmı kısa ve spastik halde iken, proksimalinde feçes birikerek çıkan, tranvers ve inen kolonda megakolona neden olur.

İshal

İshal dışkı materyalinin kalın bağırsak boyunca hızlı ilerlemesi sonucu ortaya çıkar. Önemli fizyolojik sonuçları ile bazı diyare nedenleri aşağıdadır.

Enterit—Bağırsak Kanalının Enfeksiyonu. Enterit bağırsak kanalında virus veya bakterilerin neden olduğu enfeksiyon demektir. Sık karşılaşılan basit *enfeksiyöz diyare* enfeksiyonu en fazla tüm kolon ve ileumun distal bölümünde kendini gösterir. Enfeksiyonun olduğu yerlerde mukoza oldukça irite olup sekresyon önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca, bağırsak duvarının hareketleri de genellikle çok artmıştır. Sonuç olarak, anüs yolu ile enfeksiyon ajanının bağırsaktan yıkanarak atılması için sıvı sağlanır ve beraberindeki güçlü itici hareketler bu sıvının ilerlemesini sağlar. Bu, bağırsak kanalını, zayıflatıcı enfeksiyondan kurtaran önemli bir mekanizmadır.

Koleranın (ve zaman zaman bazı patojen kolon basilleri gibi bakterilerin) neden olduğu diyarenin özel bir önemi vardır. Bölüm 66'de açıklandığı gibi, kolera toksini distal ileum ve kolondaki Liberkühn kriptalarından aşırı miktarda sıvı ve elektrolit salgılamasını doğrudan doğruya uyarır. Kolon genelde günde en fazla 6-8 litre kadar sıvı absorbe edebilmesine rağmen kaybedilen sıvı miktarı günde 10-12 litre olabilir. Böylece, sıvı ve elektrolit kaybı birkaç gün içinde düşkünlük yaratabilir ve ölümle sonuçlanabilir.

Bu nedenle, tedavinin en önemli fizyolojik temeli hastaya intravenöz serum fizyolojik ve glikoz solüsyonları vererek kaybedildiği kadar hızla sıvı ve elektrolitlerin yerine konulmasıdır. Antibiyotik kullanımı eşliğinde bu tür uygun bir tedavi ile hemen hemen hiçbir kolera hastası ölmezken, tedavi görmeyenlerin %50 kadarı ölür.

Psikojenik Diyare. Sınav zamanında veya bir askeri çatışma öncesi gelişen sinirsel gerilim dönemlerinde diyareye oldukça sık rastlanır. *Psikojenik* emosyonel diyare olarak adlandırılan bu diyare tipi distal kolonda (1)hareket artışını ve (2) mukus sekresyonunu önemli ölçüde artıran parasempatik sinir sisteminin aşırı uyarılarından kaynaklanmaktadır. Birbirine eklenen bu iki etki aşırı diyareye neden olabilmektedir.

Ülseratif Kolit. Ülseratif kolit, kalın bağırsak duvarının büyük bölümünde enfeksiyon ve ülserin bulunduğu bir hastalıktır. Ülserli kolonun motilitesi çoğu zaman o kadar artmıştır ki, normalde günde 10-30 dakika süren *kitle hareketleri* neredeyse her zaman mevcuttur. Ayrıca kolon sekresyonu da oldukça artmıştır. Sonuçta hastada tekrarlayan diyare benzeri dışkılamalar olur.

Ülseratif kolitin nedeni bilinmemektedir. Bazı klinisyenler allerjik veya immün destrüktif etki ile oluştuğuna inanmaktadırlar. Ancak kronik bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanıp kaynaklamadığı da henüz aydınlatılmamıştır. Nedeni ne olursa olsun, ülseratif kolite karşı güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur. Hastalık ilerlediğinde, ülserler devamlılık kazanır, ince bağırsağın içeriğinin kolon devre dışı bırakılarak dışarıya boşalmasına olanak sağlayan ileostomi uygulanmadıkça iyileşme çok enderdir. Bu tedaviye rağmen ülserler bazen iyileşmez ve tek çözüm tüm kolonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Omurilik Yaralanmalarında Dışkılama Felci

Bölüm 64'den hatırlanacağı gibi, normal olarak defekasyon dışkının rektumda birikmesiyle başlatılır. Medulla spinalis aracılı *defekasyon refleksi* rektumdan medülla spinalisin *konus medüllaris*ine ve oradan da inen kolon, sigmoid, rektum ve anüse geçişine neden olur.

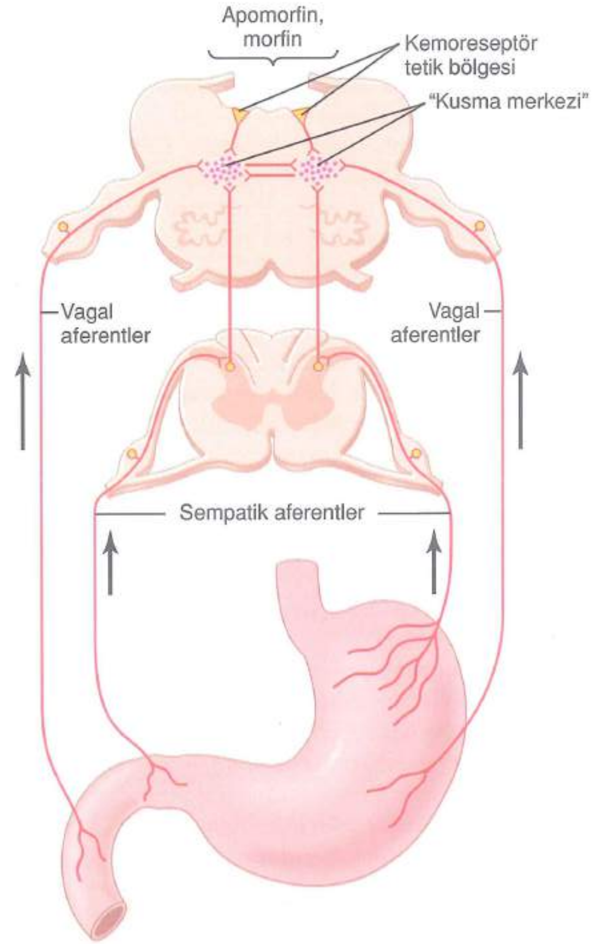
Konus medullaris ve beyin arasında medulla spinalis yaralanması olduğu zaman, istemli *medulla spinalis defekasyon refleksi* bloke olurken esas medulla spinalis defekasyon refleksi hala sağlamdır. Bununla beraber, üst medulla spinalis yaralanması olan bir şahısta defekasyona istemli yardımın ortadan kalkması, abdominal basıncın olmaması ve istemli anal sfinkterin gevşememesi sıklıkla defekasyon güçlüğü yaratır. Medulla spinalis defekasyon refleksi hala sağlam olduğu için bu refleksi uyaracak küçük bir lavman genellikle sabah kahvaltıdan hemen sonra yapılır ve uygun defekasyon oluşturulabilir. Bu yol ile medulla spinalis yaralanması olan konus medullarisi tahrip olmamış insanlar her gün bağırsak hareketlerinin kontrolünü gerçekleştirebilirler.

Gastrointestinal Kanalın Genel Bozuklukları

Kusma

Kusma, gastrointestinal kanalın üst bölümünde herhangi bir alanın aşırı irite edilmesi, gerilmesi veya aşırı uyarılabilir hale gelmesi durumlarında üst gastrointestinal kanalın içeriğinden kurtulma yöntemidir. Özellikle, duodenumun aşırı gerginliği veya iritasyonu kusma için güçlü bir uyaran oluşturmaktadır.

Farenks, özefagus, mide ve ince bağırsakların üst bölümü, kusma duyusal sinyallerinin başladığı kaynaklardır. **Şekil 67-2**'de gösterildiği gibi, sinir impulsları iki taraflı vagal ve sempatik afferent yollarla beyin sapında, özellikle *area postremada bulunan, çok sayıda dağınık çekirdeğe iletilir, bunların tümü, kusma merkezi* olarak adlandırılır. Daha sonra kusmanın gerçekleştirilmesi için gerekli



Şekil 67-2. Kusma merkezi'nin sinirsel bağlantıları. Kusma merkezi çok sayıda duyusal, motor nöronlar içermez aynı zamanda medulla ve ponsun retiküler formasyon bölgesinde asıl kontrol nükleusları ve medulla spinalis uzantılarını da içerir.

otomatik *motor uyarılar* kusma merkezinden beşinci, yedinci, dokuzuncu, onuncu ve onikinci kafa çiftleri aracılığı ile üst gastrointestinal kanala, vagal ve sempatik sinirlerle alt gastrointestinal kanala ve medulla spinalisin spinal sinirleri aracılığı ile diyafragma ve karın kaslarına iletilirler.

Antiperistaltizm, Kusmaya Hazırlık. Sıklıkla kusmadan birkaç dakika önce, aşırı gastrointestinal iritasyon veya gerginlik evresin de, *antiperistaltizm*i başladığı *görülür*. Antiperistaltizm sindirim kanalında aşağıdan yukarıya doğru peristaltik hareketler oluşması anlamına gelir. Antiperistaltik hareketlenme gastrointestinal sistemin ileuma kadar giden alt bölümlerinden başlayabilir. Bu antiperistaltik dalgalar bağırsaklarda yukarıya doğru 2-3 cm/sn hızla ilerler ve bu işlem 3-5 dakika içinde tüm bağırsak içeriğinin büyük bir bölümünü duodenum ve mide içine sürükler. Sonra, gastrointestinal kanalın bu bölümleri, özellikle duodenum aşırı gerilir ve kusma işlemini başlatan uyarıcı faktör haline gelir.

Kusmanın başlangıcında, duodenum ve midede güçlü intrensek kontraksiyonlar olurken alt özofagus sfinkterde

parsiyel gevşeme olur ve kusmuğun özofagus içinde ilerlemesini sağlar. Bundan sonra, sonraki paragrafta açıklandığı gibi karın kaslarının da katıldığı özel kusma işlemi başlar ve kusmuk dışarıya atılır.

Kusma Eylemi. Kusma merkezi yeterince uyarılıp kusma işlemi başladığında ilk gözlenen olaylar (1) derin nefes alma, (2) üst özofagus sfinkterini çekerek açmak üzere larinks ve hiyoid kemiğin yükselmesi, (3) glottisin kapanması, kusmuğun akciğere kaçmasını önlemek için ve (4) burnun arka deliklerinin kapatılması için yumuşak damağın yükselmesidir. Bunları takiben, diyafragma güçlü bir kontraksiyonla aşağı doğru inerken aynı anda tüm karın duvarı kasları kasılır. Bu işlem mideyi diyafragma ile karın duvarı kasları arasında sıkıştırarak mide içi basıncı yükseltir. Son olarak, mide içeriğinin özofagus yoluyla yukarı atılmasını kolaylaştırmak için, alt özofagus sfinkteri tümüyle gevşer.

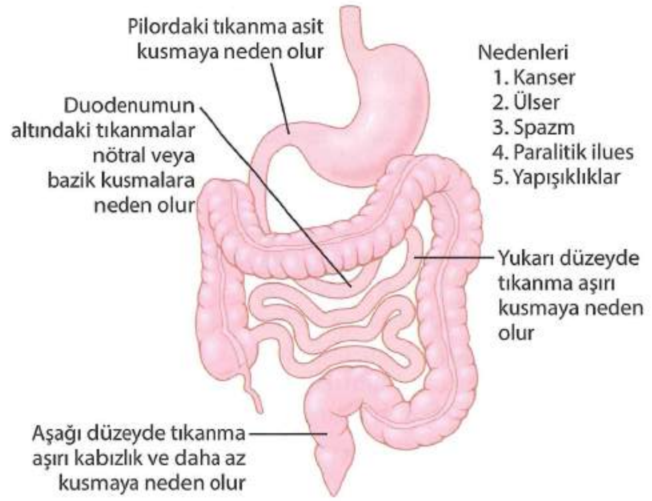
Böylece kusma işlemi, mide içeriğinin dışarı atılması için karın kaslarını sıkıştırma etkisi, aynı anda mide duvarının kasılması ve özofagus alt sfinkterinin ani açılışı sonucu ortaya çıkar.

Araç Tutması veya İlaçlarla Kusmanın Başlatılmasında Medullada Kemoreseptör "Tetik Bölgesi". Kusmanın başlatılması için gastrointestinal sistemi doğrudan irite eden uyaranlar yanında, beynin kusma merkezi dışındaki bölgelerinden kaynaklanan sinirsel uyaranlar da kusmaya sebep olabilir. Özelikle bu mekanizma için dördüncü ventrikül lateral duvarında iki taraflı area postremada yerleşik küçük bir alan *kusma için kemoreseptör tetik bölgesi* olarak adlandırılır. Bu bölgenin elektriksel uyarılması sonucu *kusma başlatılabilir.* Daha da önemlisi, apomorfin, morfin ve bazı digitalis türevlerinin verilmesi bu kemoreseptör tetik bölgesini doğrudan uyararak kusmayı başlatabilir. Bu bölgenin tahrip edilmesi, bu tip kusmayı önlediği halde, gastrointestinal sistemdeki irite edici uyaranlara bağlı kusmanın önüne geçemez.

Ayrıca, bilindiği gibi vücudun hareket yönünün ve hızının hızlı değişimi, bazı kişilerde kusmaya neden olur. Bunun oluşum mekanizması şöyledir: Hareket iç kulak vestibüler labirentlerindeki reseptörleri uyarır ve uyarılar buradan beyin sapı yoluyla *serebellumun vestibüler nükleuslarına* taşınır, buradan da *kemoreseptör tetik bölgesine* ve son olarak da kusmaya yol açmak üzere *kusma merkezine* aktarılırlar.

Bulantı

Bulantı hissi, çoğu zaman kusmanın habercisidir. Bulantı, medullada kusma merkezinin bir kısmı veya çok yakın ilişkisi olan bir bölgenin bilinçaltı uyarılmasının bilinçli olarak tanınmasıdır. Bulantı, (1) gastrointestinal sistemden gelen irite edici uyarılardan (2) araç tutması ile ilgili daha alt beyin merkezlerinden kaynaklanan uyarılardan veya (3) kusmayı başlatacak serebral korteks uyarılarından kaynaklanabilir. Nadiren bulantı duygusunun öncülük etmediği kusmalar da olmaktadır. Bu da kusma merkezinin sadece bazı bölgelerinin bulantı duygusu ile ilişkili olduğunu gösterir.



Şekil 67-3. Gastrointestinal kanalın farklı bölgelerinde tıkanma.

Gastrointestinal Tıkanma

Şekil 67-3'te gösterildiği gibi gastrointestinal kanal herhangi bir noktada tıkanabilir. Tıkanmanın bazı genel nedenleri şunlardır: *(1) kanser, (2) ülserden kaynaklanan fibrotik sıkıştırmalar veya periton yapışıklıkları, (3) bağırsağın bir segmentinin spazmı ve (4) gastrointestinal kanalın bir bölümünün felci.*

Obstrüksiyon sonucu ortaya çıkan bozukluklar, tıkanmış olan gastrointestinal kanal bölümüne bağlıdır. Peptik ülserin fibrotik konstriksiyonundan (büzülmesinden) ortaya çıkan tıkanma pilorda olduğunda çoğu zaman inatçı bir şekilde mide içeriği ile kusma görülür. Bu durum beslemeyi engeller ve ayrıca mideden aşırı miktarda hidrojen iyonu kaybına da yol açarak çeşitli derecelerde *tüm vücutta metabolik alkaloza* sebep olur.

Tıkanma mideden sonraysa, ince bağırsaktaki antiperistaltik dalgalar ile ince bağırsak sıvısının mideye geri boşalmasına neden olur ve bunlar mide sekresyonu ile birlikte kusulur. Bu durumda kişi büyük ölçüde su ve elektrolit kaybederek, ileri derecede dehidrate olur. Fakat mideden asit ve ince bağırsaklardan baz kayıpları yaklaşık olarak eşit olduğundan asit-baz dengesinin çok az değiştiği görülür.

Tıkanma kalın bağırsağın sonunda doğru bir yerde ise, feçes bir hafta veya daha fazla kolonda birikebilir. Hastada tam anlamıyla konstipasyon oluşur, fakat tıkanmanın ilk aşamasında kusma şiddetli değildir. Kalın bağırsak tümüyle dolunca ve ince bağırsaktan kolona daha fazla içeriğin geçme olanağı kalmayınca kusma ciddi bir hal almaya başlar. Kalın bağırsaktaki tıkanmanın devam etmesi, sonuçta bağırsak rüptürüne veya aşırı kusmadan dehidratasyon ve dolaşım şokuna neden olabilir.

Gastrointestinal Kanalda Gaz (Flatus)

Flatus olarak adlandırılan gastrointestinal kanalda gaz üç kaynaktan gelebilir. Bunlar: (1) yutulan hava, (2) gastrointestinal kanal bakterilerinin etkileri sonucu oluşan gaz ve (3) kandan gastrointestinal kanala diffüze olan gazdır.

Midedeki gazın çoğunluğu yutulan havadan kaynaklanan azot ve oksijenin bir karışımıdır. Normalde ince bağırsakta çok az miktarda gaz bulunur ve bu gazın büyük kısmı mideden bağırsaklara geçen havadan oluşur.

Kalın bağırsakta gazın büyük bir bölümü bakterilerin işlevlerinden kaynaklamaktadır, özellikle *karbondioksit, metan* ve *hidrojen içerir*. Bunlarla birlikte yutulan havadan gelen oksijenle uygun oranda karışmış olan metan ve hidrojen, bazen gerçek anlamda patlayıcı bir karışım oluştururlar. Bu durumda sigmoidoskopi sırasında elektrokoter kullanılmasının, nadir de olsa, patlamaya neden olduğu bilinmektedir.

Bazı besinlerin anüs yoluyla fazla gaz çıkarılmasına neden olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında fasulye, lahana, soğan, karnıbahar, mısır, sirke gibi bazı iritan yiyecekler sayılabilir. Bu yiyeceklerin bir kısmı, özellikle karbonhidratların absorbe olmamış fermente tipleri, gaz üreten bakteriler için uygun bir ortam oluştururlar. Örneğin, fasulye kolona geçerek kolon bakterileri için mükemmel bir besin olan sindirilemeyen bir şeker içerir. Fakat, bazen de aşırı gaz çıkarma, kalın bağırsağın aşırı iritasyonundan kaynaklanmakta ve bu iritasyonlar gazın absorbe olmadan hızlı peristaltik hareketle dışarı çıkmasına neden olmaktadır.

Kalın bağırsağa giren veya oluşan gaz miktarı günde ortalama 7-10 litre kadardır. Halbuki anüs yolu ile dışarı atılan gaz miktarı genellikle sadece 0.6 litre kadardır. Geri kalanı bağırsak mukozası yoluyla absorbe edilir ve akciğerler yoluyla atılır.

Kaynaklar

Atherton JC, Blaser MJ: Coadaptation of Helicobacter pylori and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest 119: 2475, 2009.

Bassotti G, Blandizzi C: Understanding and treating refractory constipation. World J Gastrointest Pharmacol Ther 5:77, 2014.

Beatty JK, Bhargava A, Buret AG: Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. World J Gastroenterol 20:3976, 2014.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ: Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 63:1185, 2014.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis. Lancet 377:1184, 2011.

Camilleri M: Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 367:1626, 2012.

Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.

Danese S, Fiocchi C: Ulcerative colitis. N Engl J Med 365:1713, 2011.

Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 359:1700, 2008.

Knights D, Lassen KG, Xavier RJ: Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut 62:1505, 2013.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82: 245, 2002.

Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology 146:1500, 2014.

Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature 489:231, 2012.

McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? World J Gastroenterol 15:144, 2009.

Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S: Sigmoid diverticulitis: a systematic review. JAMA 311:287, 2014.

Neurath MF: Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 14:329, 2014.

Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 448:427, 2007.



XIII

ÜNİTE

Metabolizma ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi

Karbonhidrat Metabolizması ve Adenozin Trifosfat Oluşumu

Bundan sonraki birkaç bölüm vücut metabolizması ve hücrenin yaşamını sürdürmesini mümkün kılan kimyasal süreçlerle ilgilidir. Bu kitabın amacı biyokimyanın öğretileri içinde yer alan birçok değişik hücresel reaksiyondaki kimyasal detayları sunmak değildir. Bunun yerine, bu bölümlerde (1) hücredeki temel kimyasal süreçleri gözden geçirmek (2) bu süreçlerin fizyolojik etkilerini, özellikle tüm vücut homeostazına uygunluk bakımından analiz etmek amaçlanmıştır.

Besinlerdeki Enerjinin Salınması ve "Serbest Enerji" Kavramı

Hücrelerdeki kimyasal reaksiyonların birçoğunda hücrenin çeşitli fizyolojik sistemlerinde var olan besin maddelerinden enerji elde edilmesi hedeflenmektedir. Örneğin, kas aktivitesi, bezler tarafından oluşturulan salgılar, sinir ve kas liflerindeki zar potansiyelinin korunması, hücrelerin çeşitli maddeleri sentezlemesi, sindirim kanalından besin emilimi ve birçok başka işlev için enerji gerekir.

Eşleşmiş Reaksiyonlar. Karbonhidrat, yağ ve proteinler gibi enerji veren bütün besinler hücre içinde okside edilebilir ve bu süreçte büyük miktarda enerji salınır. Aynı besinler saf oksijenle hücre dışında da yanabilir ve büyük miktarda enerji açığa çıkabilir, fakat bu durumda tümü ısıya dönüşen hızlı bir enerji salınımı oluşmaktadır. Hücrelerdeki fizyolojik süreçlerde kullanılan enerji ısıtmaya değil kas işlevindeki mekanik harekete neden olur, salgı bezlerinde çözünmüş maddelerin yoğunlaşmasını sağlar ve diğer hücrelerin işlevlerini etkiler. Bu enerjiyi temin etmek için kimyasal reaksiyonlar, fizyolojik işlevlerden sorumlu sistemler ile *eşleşmelidir*. Bu bölümde ve takip eden birkaç bölümde bazı özellikleri açıklanan bu eşleşmeler, özel hücresel enzimler ve enerji transfer sistemleri tarafından meydana getirilir.

"Serbest Enerji." Bir besinin tam oksidasyonu ile salınan enerji miktarı *besin oksidasyonunun serbest enerjisi* olarak tanımlanır ve genel olarak ΔG sembolü ile gösterilir. Serbest enerji genellikle maddenin her bir molüne karşılık gelen kalori olarak ifade edilir. Örneğin, 1 mol (180 gram) glikozun tamamının oksidasyonu sonucunda açığa çıkan serbest enerjinin miktarı 686.000 kaloridir.

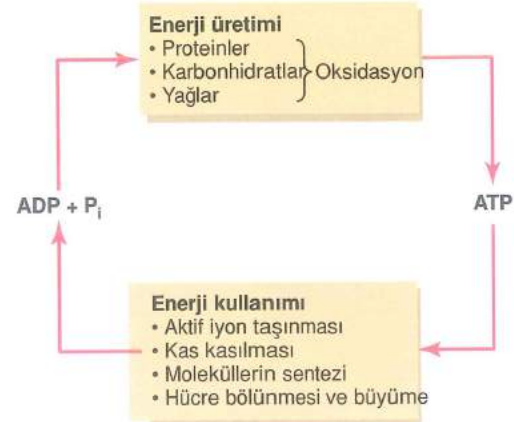
Adenozin Trifosfat Vücudun "Enerji Birimidir"

Adenozin trifosfat (ATP) vücuttaki enerji kullanımı ile enerji üretimi işlevleri arasında temel bağlantıyı sağlar (**Şekil 68-1**). Bu nedenle, ATP vücudun enerji birimi olarak tanımlanır, tekrar tekrar kazanılabilir ve harcanabilir.

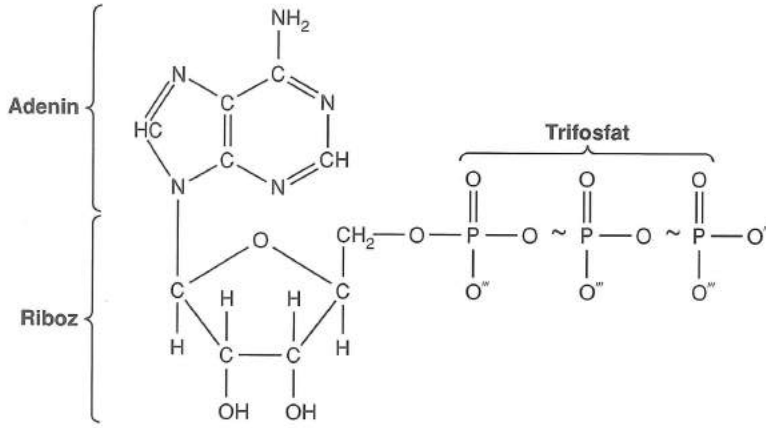
Karbonhidrat, protein ve yağların oksidasyonundan elde edilen enerji, adenozin difosfatın (ADP) ATP'ye dönüşümünde kullanılmakta ve vücuttaki çeşitli reaksiyonlarda tüketilmekte olup (1) moleküllerin hücre zarı boyunca aktif taşınması; (2) kasların kasılması ve mekanik işin başarılması; (3) vücutta hormonların, hücre zarının ve diğer birçok temel molekülün oluşumunu sağlayan değişik reaksiyonlar; (4) sinir uyarılarının iletimi; (5) hücre bölünmesi, hücrenin gelişimi; (6) yaşamın sürdürülmesi ve çoğalma için gerekli olan birçok farklı fizyolojik işlev için gereklidir.

ATP, tüm hücrelerde bulunan, değişme eğilimi yüksek bir kimyasal bileşiktir. ATP **Şekil 68-2**'de görüldüğü gibi adenin, riboz ve üç fosfat kökünün birleşiminden meydana gelir. Son iki fosfat kökü, molekülün geri kalan kısmına, ~ simgesiyle gösterilen yüksek enerji içeren bağlar ile bağlıdır.

Yüksek enerjili bağların her birinin serbest enerji miktarı, standart koşullarda her bir mol ATP için yaklaşık 7300 kalori, vücuttaki sıcaklık ve reaktan

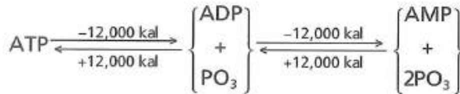


Şekil 68-1. Vücutta enerji üretim ve tüketim sistemleri arasında esas birleştirici olarak adenozin trifosfat (ATP). ADP, adenozin difosfat; Pi, inorganik fosfat.



Şekil 68-2. Adenozin trifosfatın kimyasal yapısı.

konsantrasyonunun oluşturduğu alışılagelmiş koşullarda ise yaklaşık 12.000 kalori kadardır. Böylece, vücutta son iki fosfat kökünün her birinin ayrıldığı durumda yaklaşık 12.000 kalori enerji serbestler. ATP'den bir fosfat kökünün kaybından sonra, bileşik ADP şekline dönüşür ve ikinci fosfat kökünün kaybından sonra *adenozin monofosfat* (AMP) haline dönüşür. ATP, ADP ve AMP arasındaki dönüşümler aşağıda gösterilmektedir.



ATP, tüm hücrelerin sitoplazma ve nükleoplazmasında bulunur ve esas olarak, işleyiş için enerji gerektiren tüm fizyolojik mekanizmalar enerjiyi ATP'den (ya da benzer bir diğer yüksek enerjili bileşik olan guanozin monofosfattan) elde eder. Dolayısıyla, hücredeki besinler yavaş yavaş okside olur, salınan enerji yeni ATP oluşumunda kullanılır ve böylece ATP daima hazır bir şekilde tutulmuş olur. Tüm bu enerji aktarımları, eşleşmiş reaksiyonlar yoluyla oluşur.

Bu bölümün amacı, hücrede bulunan karbonhidratlardaki enerjinin ATP oluşturmak için nasıl kullanılabildiğini açıklamaktır. Normalde, vücutta kullanılan tüm karbonhidratların yüzde 90 ya da daha fazlası bu amacı gerçekleştirmek içindir.

Glikozun Karbonhidrat Metabolizmasındaki Merkezi Rolü

Bölüm 66'da açıklandığı gibi sindirim kanalında karbonhidrat sindiriminin son ürünleri hemen hemen tamamen glikoz, galaktoz ve fruktozdur. Bu ürünlerin yaklaşık yüzde 80'ini glikoz oluşturmaktadır. Bağırsak kanalından emilim sonrasında fruktozun çoğu, galaktozun ise hemen hemen tamamı karaciğerde hızla glikoza dönüşür. Böylece dolaşım kanında çok az miktarda fruktoz ve galaktoz bulunur. *Bu şekilde, glikoz hemen hemen tüm karbonhidratlar için, doku hücrelerine geçişte son ortak yolu oluşturmaktadır.*

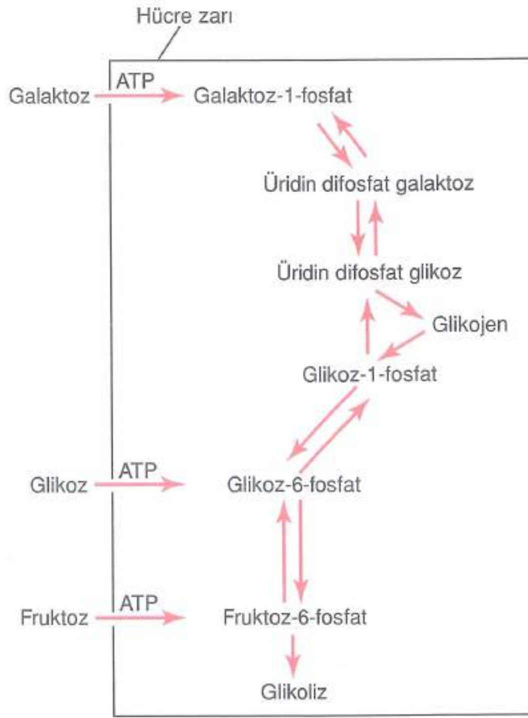
Karaciğer hücrelerinde, **Şekil 68-3**'de gösterildiği gibi, monosakkaridler (glikoz, fruktoz ve galaktoz) arasındaki dönüşümü sağlayan uygun enzimler bulunur. Buna ek olarak, reaksiyonların dinamiği şu şekilde ifade edilebilir; karaciğer monosakkaridleri kana yeniden saldığında, son ürün hemen tamamen glikozdur. Bu durumun nedeni karaciğer hücrelerinin büyük miktarda *glikoz fosfataz* içermesidir. Böylece glikoz-6-fosfat, glikoz ve fosfata dönüşebilir ve daha sonra glikoz karaciğer hücre zarından kana geri taşınabilir.

Genel olarak, dolaşım kanındaki monosakkaridlerin yüzde 95'inden daha fazlasının son dönüşüm ürününün glikoz olduğu bir kez daha vurgulanmalıdır.

Hücre Zarında Glikoz Taşınması

Glikoz vücut dokularındaki hücrelerde kullanılmadan önce, dokulardaki hücrelerin zarları arasından hücre sitoplazmasına taşınmalıdır. Fakat, *glikoz* hücre zarı porlarından *kolayca difüze olamaz*; çünkü kolayca difüze olabilecek partikülün maksimal moleküler ağırlığı yaklaşık 100 olup, glikozun moleküler ağırlığı 180'dir. Glikoz ancak *kolaylaştırılmış difüzyon* mekanizması aracılığı ile makul derecede bir serbestlikle hücre içine geçer. Bu tip taşınmanın ilkeleri Bölüm 4'te tartışılmıştır. Temel olarak, şu şekilde belirtilebilir: Hücre zarının lipid matriksini kat eden protein yapıdaki çok sayıda *taşıyıcı* moleküller, glikoz ile bağlanabilir. Glikoz taşıyıcıya bağlanmış şekilde zarın bir yüzeyinden diğer yüzeyine taşınabilir ve sonra salınır. Böylece glikoz konsantrasyonu zarın bir tarafında diğer tarafından daha büyükse, konsantrasyonun yüksek olduğu kısımdan düşük olduğu kısma daha fazla glikoz geçişi olacaktır.

Birçok dokunun hücre zarlarındaki glikoz geçişi, gastraintestinal membran ya da renal tübül epiteli boyunca oluşan glikoz geçişinden oldukça farklıdır. Bu iki durumda, glikoz *aktif sodyum-glikoz birlikte taşınma* mekanizması ile taşınır; ki bu durumda sodyumun aktif taşınması, glikozun *konsantrasyon farkına karşı* emilimi için enerji sağlamış olur. Bu sodyum-glikoz birlikte taşınma mekanizması, sadece glikozun aktif emilimine özel uyum sağlayan bazı özel epitel hücrelerinde işler. Diğer hücre zarlarında, glikoz sadece yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru *kolaylaştırılmış difüzyonla* zardaki özel *glikoz taşıyıcı proteinler* tarafından taşınır. Hücre zarından *kolaylaştırılmış*



Şekil 68-3. Önemli üç monosakkaridin (glikoz, fruktoz ve galaktoz) karaciğer hücrelerinde birbirine dönüşümü.

difüzyonla taşınma hakkındaki detaylı bilgi Bölüm 4'te yer almaktadır.

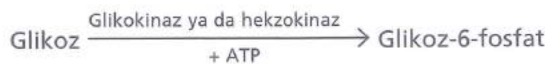
İnsülin Glikozun Kolaylaştırılmış Difüzyonunu Artırır

Glikoz taşınma hızı, ek olarak diğer bazı monosakkaridlerin taşınması, insülin ile büyük oranda artırılır. Pankreas tarafından büyük miktarda insülin salgılandığı zaman, birçok hücrede glikoz taşınma hızı, insülinin hiç salgılanmadığı duruma göre 10 kat hatta daha da fazla oranda artar. Bunun tersine, insülin yokluğunda, karaciğer ve beyin hücreleri hariç, vücuttaki birçok hücrenin içine difüze olabilen glikoz miktarı, enerji metabolizması için normalde gerekli olan glikoz miktarından oldukça azdır.

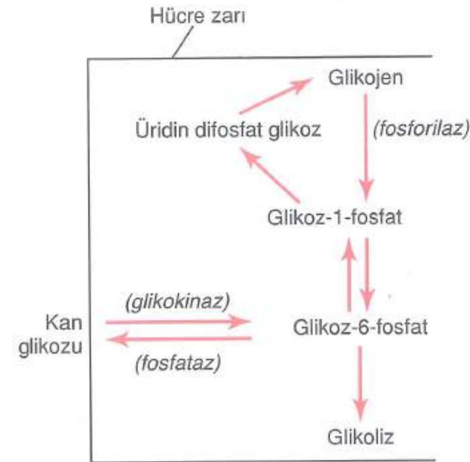
Birçok hücre tarafından karbonhidratların kullanımı, gerçekte insülinin pankreastan salgılanma hızına bağlı olarak ve farklı dokuların insülinin glikoz taşınması üzerine etkisine karşı gösterdiği duyarlılığa bağlı olarak kontrol edilir. İnsülinin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasını kontrol görevi Bölüm 79'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Glikozun Fosforilasyonu

Glikoz hücre içine hızla girdikten sonra, fosfat kökü ile aşağıdaki şekilde bir reaksiyon oluşturur.



Bu fosforilasyon karaciğerde ağırlıklı olarak *glikokinaz* enzimi tarafından ve diğer birçok dokuda *hekzokinaz* enzimi tarafından kolaylaştırılır. Glikozun fosforilasyonu karaciğer, böbrek epitel hücreleri, renal tübüler epitel hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri dışında hemen tamamen geri dönüşümsüzdür. Bu bahsedilen hücrelerde ise diğer bir enzim olan *glikoz fosfataz* vardır ve bu enzim aktif hale geldiği zaman reaksiyonu tersine çevirebilir. Vücuttaki birçok dokuda fosforilasyon, glikozun hücre içinde tutulmasına yardım eder. Glikoz fosfata hemen bağlandığından, karaciğer hücreleri gibi fosfataza sahip olan özel hücreler dışında, hücre dışına difüze olamaz.



Şekil 68-4. Glikojenez ve glikojenolizdeki kimyasal reaksiyonlar, kan glikozu ile karaciğer glikojeni arasındaki dönüşümler görülmektedir. (Hücreden glikozun serbestlenmesi için gerekli fosfataz, karaciğer hücrelerinde bulunur, fakat diğer birçok hücrede bulunmaz.)

Glikojen Karaciğer ve Kasta Depolanır

Glikoz hücre içine emildikten sonra, hücreye hızla enerji vermede kullanılır ya da *glikojen* olarak, büyük glikoz polimerleri şeklinde depolanır. Vücuttaki tüm hücrelerin en azından bir miktar glikojen depolama yeteneği vardır; fakat bazı hücreler çok miktarda depolayabilir. Özellikle *karaciğer hücreleri* ağırlıklarının %5-8'i kadar, *kas hücreleri* ağırlıklarının %1-3'ü kadar glikojen depolayabilir. Glikojen molekülleri, ortalama moleküler ağırlığı 5 milyon ya da daha fazla olacak şekilde bir moleküler ağırlıkta polimerize olabilir; glikojenin çoğunluğu yoğun granüller şeklinde çöker.

Monosakkaridlerin yüksek molekül ağırlıklı bir bileşiğe (glikojene) dönüşümü, hücre içi sıvılardaki ozmotik basınçta önemli bir değişim olmaksızın büyük miktardaki karbonhidratın depolanmasını mümkün kılar. Düşük moleküler ağırlıklı ve çözünmüş monosakkaridlerin yüksek konsantrasyonda bulunması, hücre içi ve hücre dışı arasındaki ozmotik basınç ilişkisine zarar verebilirdi.

Glikojenez—Glikojen Oluşumu

Glikojenezdeki kimyasal reaksiyonlar **Şekil 68-4**'te gösterilmiştir. Bu şekilde, *glikoz-6-fosfattan glikoz-1-fosfat* oluşumu görülebilir; bu da *üridin difosfat glikoza* ve sonuçta glikojene dönüşür. Bu dönüşüme neden olacak bazı özgül

enzimler gereklidir ve glikoza dönüşebilen herhangi bir monosakkarid de bu reaksiyona girebilir. *Laktik asit, gliserol, pürivük asit* ve bazı *deamine aminoasidler* gibi bazı küçük bileşikler de glikoz ya da benzeri, aynı türden bileşiklere dönüşebilir ve sonra da glikojene dönüşür.

Glikojenoliz—Depolanan Glikojenin Yıkılması

Glikojenoliz depolanan glikojenin yıkılarak, hücrede yeniden glikoz oluşmasıdır. Glikoz daha sonra enerji oluşturmak için kullanılabilir. Glikojenoliz, glikojen oluşumundaki kimyasal reaksiyonların aynılarının geri dönüşümü ile oluşmaz; bunun yerine glikojen polimerinin her bir dalında bulunan her glikoz molekülü *fosforilaz* enzimi tarafından katalize edilerek *fosforilasyon*la ayrılır.

Dinlenim durumunda, fosforilaz aktif olmayan bir durumda olduğundan glikojen depolanmış olarak kalabilecektir. Glikojenden tekrar glikoz oluşturmak gerektiğinde, öncelikle fosforilaz aktif hale gelmelidir. Bu aktivasyon gelecek kısımda tanımlandığı gibi adrenalin ya da glukagonu içeren birkaç farklı şekilde sağlanabilir.

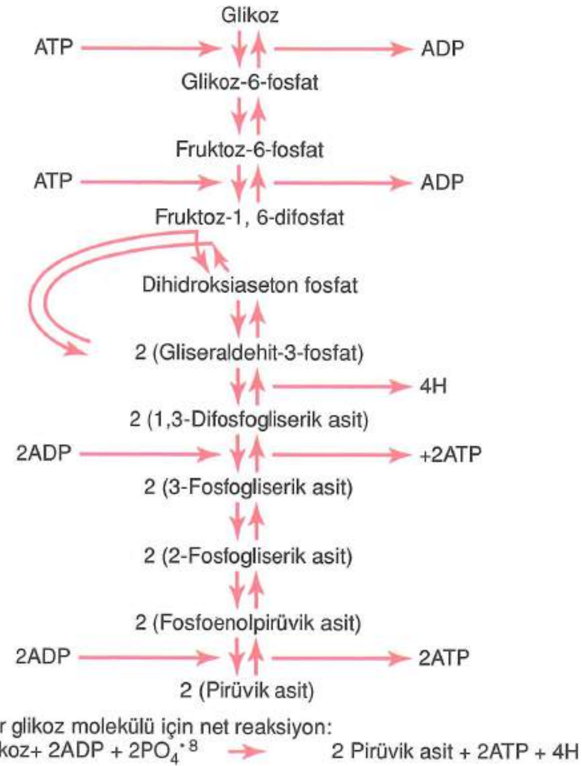
Fosforilazın Adrenalin ya da Glukagon Tarafından Aktivasyonu. İki hormon, *adrenalin* ve *glukagon*, fosforilazı aktive edebilir ve böylece hızlı bir glikojenolize neden olurlar. Her bir hormonun başlıca etkisi, hücrelerde kimyasal reaksiyon zincirini başlatan fosforilazı aktifleyerek *siklik AMP* oluşumunu kolaylaştırmaktır. Bu reaksiyonlar Bölüm 79'da daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Adrenalin, sempatik sinir sistemi uyarıldığında böbreküstü bezinin medulla kısmından salınır. Böylece, sempatik sinir sisteminin işlevlerinden biri, hızlı enerji metabolizması için glikozun kullanılabilirliğini artırmaktır. Adrenalinin bu işlevi, daha belirgin olarak karaciğer ve kas hücrelerinde meydana gelir. Böylece, Bölüm 61'de ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi adrenalin (sempatik uyarının oluşturduğu diğer etkilerle birlikte) vücudu eyleme hazırlar.

Glukagon, kan glikoz konsantrasyonu çok düştüğü zaman pankreasın *alfa hücreleri* tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hormon özellikle karaciğer hücrelerinde siklik AMP oluşumunu uyarır. Bu da karaciğerde glikojenin glikoza dönüşümünü, kana salınmasını ve böylece kan glikoz konsantrasyonunun artışını uyarır. Kan glikoz düzeyinin düzenlenmesinde glukagonun işlevi Bölüm 79'da daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Glikozdan Glikolitik Yolla Enerji Salınımı

Bir gram-mol glikozun tamamen oksidasyonundan 686.000 kalori enerji açığa çıktığı ve 1 gr-mol ATP oluşumu için sadece 12.000 kalori enerji gerektiği için, glikozun tümünün sadece bir ATP molekülü oluşturmak üzere su ve karbondiokside çözünmesiyle boşa enerji harcanmış olacaktı. Neyse ki, vücut hücreleri glikoz molekülünün zaman içinde birbirini izleyen birçok basamakla küçük parçalara ayrılmasına neden olan özel protein enzimleri içerir. Böylece ATP molekülünü oluşturmak için enerji zaman içinde, küçük paketler halinde salınır ve her bir mol glikozun hücrelerde metabolize olması ile toplam 38 mol ATP oluşur.



Şekil 68-5. Glikolizi oluşturan kimyasal tepkimeler dizisi.

Bundan sonraki kısımlarda, glikoz molekülünün derece derece parçalanması sürecinin ve ATP oluşumu için enerji salınımının temel esaslarını tanımladık.

Glikoliz—Glikozun Pürivik Asit Oluşturmak İçin Parçalanması

Glikoz molekülünden enerji salınmasındaki en önemli yol *glikoliz* aracılığı ile başlatılır. Daha sonra glikolizin son ürünleri enerji sağlamak için oksidasyona uğrarlar. Glikoliz, glikoz molekülün *iki molekül pirüvik asit* oluşturmak için parçalanması anlamına gelir.

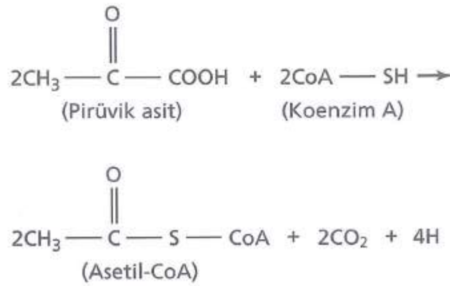
Glikoliz, **Şekil 68-5**'te gösterildiği gibi, birbirini izleyen 10 kimyasal reaksiyon tarafından oluşur. Her bir basamak, en azından bir özgül protein enzim tarafından katalize edilir. Glikozun öncelikle fruktoz 1, 6-difosfata dönüştüğüne ve daha sonra iki adet, üç karbon atomlu gliseraldehit-3-fosfat molekülüne ayrıştığına, daha sonra da bunların her birinin beş ek basamak ile pirüvik aside dönüştüğüne dikkat ediniz.

Glikoliz Sırasında ATP Oluşumu. Glikolitik zincirdeki birçok kimyasal reaksiyona rağmen, bu basamakların çoğunda glikoz molekülündeki serbest enerjinin sadece küçük bir kısmı salınır. Bununla birlikte, 1,3-difosfogliserik asit ile 3-fosfogliserik asit basamakları arasında ve tekrar fosfoenolpirüvik asitle pirüvik asit basamakları arasında enerji salınımı miktarı her bir mol başına ATP oluşumu için gereken miktar olan 12.000 kaloriden daha fazladır ve ATP oluşumunu sağlayan reaksiyonlar bu şekilde eşleşmiştir. Böylece, pirüvik aside parçalanan her bir mol fruktoz 1,6-difosfat için toplam 4 mol ATP oluşur.

Ancak, glikozu fosforilleyerek fruktoz 1,6-difosfat oluşturmak için öncesinde 2 mol ATP gerekir ki glikoliz başlayabilmiş olsun. Böylece *kullanılan her bir mol glikoz için, tüm glikolitik süreçte net kazanç 2 ATP'dir*. Bu, ATP'ye aktarılan 24.000 kalorilik enerjiye eş değerdir fakat glikoliz sırasında glikozdan toplam 56.000 kalorilik enerji kaybedilir. Bu durum, ATP oluşumunda tüm *verimlilik oranının* sadece yüzde 43'ünü oluşturur. Enerjinin kalan yüzde 57'si ısı oluşumunda kaybedilir.

Pirüvik Asidin Asetil Koenzim A'ya Dönüşümü

Glikozun parçalanmasında bir sonraki aşama, aşağıda gösterildiği şekilde, **Şekil 67-5**'teki iki pirüvik asit molekülünün iki asetilkoenzim A (asetil-KoA) molekülüne iki basamaklı dönüşümüdür:



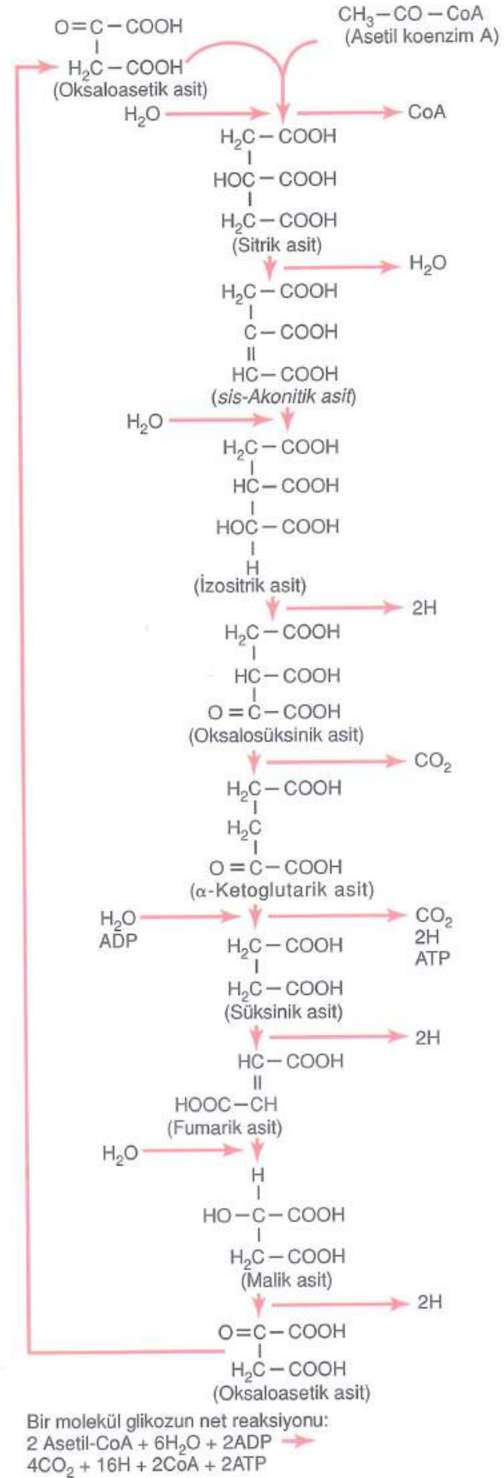
Bu reaksiyonda iki pirüvik asit molekülü pantotenik asit vitamini türevi olan koenzim A ile birleşirken, iki karbondioksit molekülü ve dört hidrojen atomu salınır ve iki molekül asetil–KoA oluşur. Bu değişimde hiç ATP oluşmaz fakat salınan dört hidrojen atomu daha sonra okside edildiğinde altı molekül kadar ATP oluşur; bu daha sonra tartışılacaktır.

Sitrik Asit Döngüsü (Krebs Döngüsü)

Glikoz molekülünün ayrışmasında bir sonraki basamak *sitrik asit döngüsüdür* (bu döngü *trikarboksilik asit döngüsü* ya da döngüyü tanımlayan Hans Krebs anısına *Krebs Döngüsü* olarak adlandırılır). Bu kimyasal reaksiyonlar zincirinde asetil-KoA'nın asetil kısmı karbondioksit ve hidrojen atomlarına ayrışır. Bu reaksiyonların tümü *mitokondri matriksinde* oluşur. Salınan hidrojen atomları ardışık olarak okside edilecek olan (daha sonra tartışılacağı gibi) ve ATP oluşturmak için çok büyük miktarda enerji açığa çıkaran atomların sayısına eklenir.

Şekil 68-6 sitrik asit döngüsündeki kimyasal reaksiyonların farklı aşamalarını göstermektedir. Soldaki maddeler kimyasal reaksiyonlar boyunca eklenirler, kimyasal reaksiyonların ürünleri şeklin sağında görülmektedir. Döngüyü oluşturan sütunun en üst kısmı *oksaloasetik asitle* başlar ve zincir reaksiyonunun en alt kısmında tekrar *oksalaasetik asit* oluşur. Döngü böylece, tekrar tekrar devam eder.

Sitrik asit döngüsünün başlangıç basamağında *asetil-KoA*, *sitrik asit* oluşturmak üzere *oksalasetik asit* ile birleşir. Asetil Ko-A'nın koenzim A kısmı serbest kalır ve pirüvik asidten, daha da fazla miktarda asetil-KoA oluşturmak için tekrar tekrar kullanılabilir. Bununla birlikte, asetil kısmı sitrik asit molekülünün ayrılmaz parçasını oluşturur. Sitrik asit döngüsünün bu ardışık basamakları sırasında, **Şekil 68-6**'nın solunda görüldüğü gibi bir miktar su molekülü eklenir ve şeklin sağında görüldüğü gibi, döngünün diğer basamaklarında *karbondioksit* ve *hidrojen atomları* salınır.



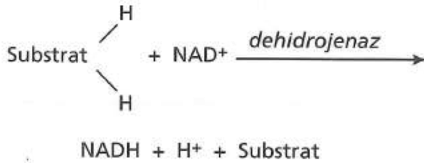
Şekil 68-6. Sitrik asit döngüsündeki kimyasal reaksiyonlar; döngü sırasında karbondioksit ve çok sayıda hidrojen atomunun salınması.

Şekil 68-6'nın alt kısmındaki açıklamada verilmiş olan sitrik asit döngüsünün bütünündeki net sonuçlar, her glikoz molekülünün özgün bir şekilde metabolize

edildiğini, iki asetil-KoA molekülünün altı molekül suyla birlikte sitrik asit döngüsüne girdiğini göstermektedir. Bunlar daha sonra 4 karbondioksit molekülü, 16 hidrojen atomu ve 2 molekül koenzim A'ya ayrışır. Görüldüğü gibi, iki molekül ATP oluşur.

Sitrik Asit Döngüsünde ATP'nin Oluşması. Sitrik asit döngüsü kendi başına büyük miktarda enerji salınımına neden olmaz; sadece kimyasal reaksiyonlardan birinde (α-ketoglutarik asidin süksinik aside dönüşümü sırasında) bir molekül ATP oluşur. Böylece, her bir molekül glikozun metabolize edilmesi için 2 asetil Ko-A molekülü sitrik asit döngüsünden geçer, her biri bir molekül ATP oluşturur ya da toplam 2 molekül ATP oluşur.

Sitrik Asit Döngüsünde Dehidrogenaz ve Nikotinamid Adenin Dinükleotidin Hidrojen Atomlarının Salıverilmesine Neden Olan İşlevi. Bu konu içinde daha önce birkaç kez belirtildiği gibi, sitrik asit döngüsündeki farklı kimyasal reaksiyonlar sırasında hidrojen atomları (glikoliz sırasında 4, pürivik asidten asetil-KoAoluşumu sırasında 4 ve sitrik asit döngüsünde 16 hidrojen atomu olmak üzere) serbest kalır; bu da *herbir glikoz molekülünden toplam 24 hidrojen atomu salınması* demektir. Fakat, hidrojen atomları hücre içi sıvı içine basitçe serbest bırakılamazlar. Bunun yerine, ikili paketler halinde salınırlar ve bu salınım her defasında *dehidrogenaz* adı verilen özgün bir enzim tarafından katalize edilir. Yirmi dört hidrojen atomundan 20'si, niyasin vitamininin bir türevi olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ile hızlı bir şekilde, aşağıdaki reaksiyon doğrultusunda birleşir:

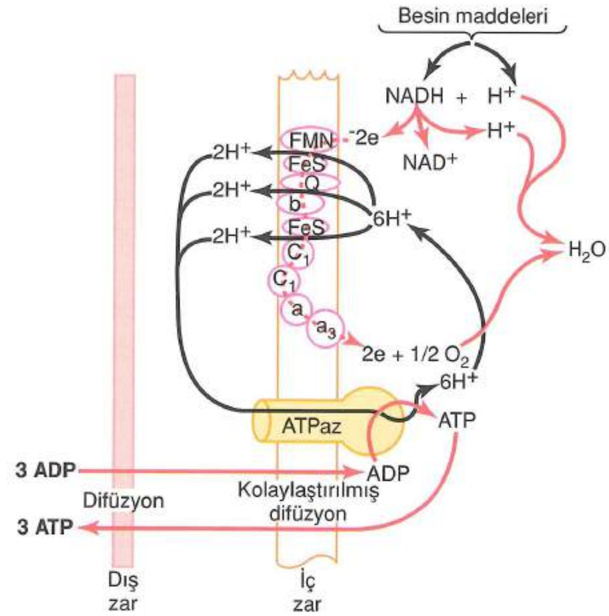


NADH + H+ + Substrat

Bu reaksiyon, özgül dehidrojenaz enzimi aracılığı olmadan ya da hidrojen taşıyıcısı olarak görev yapan NAD^+ olmadan gerçekleşmeyecektir. Daha sonra da tartışılacağı gibi, serbest hidrojen iyonu ve hidrojenin her ikisi de NAD^+ ile bağlanır, ardından oksidatif kimyasal reaksiyonlara girerek çok fazla miktarda ATP oluşturur.

Glikoz yıkımı sırasında, sitrik asit döngüsünün süksinik ve fumarik asit basamaklarında, serbest kalan dört hidrojen atomu, özgün bir dehidrogenaz ile birleşir fakat daha sonra NAD^+ salınımı oluşturmazlar. Bunun yerine, dehidrogenazdan oksidatif sürece doğrudan katılırlar.

Karbondioksidin Salınmasında Dekarboksilazların İşlevi. Sitrik asit siklusundaki kimyasal reaksiyonlar tekrar hatırlandığında, pirüvik asitten asetil-CoA oluşumuna ek olarak karbondioksitin salındığı üç basamak olduğunu görürüz. Karbondioksit salınımına neden olmak için *dekarboksilaz* olarak adlandırılan protein yapılı özgül enzimler, karbondioksidi substrattan ayırırlar. Daha sonra karbondioksit vücut sıvılarında erir, akciğerlere taşınır ve soluk verildiğinde vücuttan dışarı atılır (Bölüm 41'e bakınız).



Şekil 68-7. Büyük miktarda ATP oluşumu için oksidatif fosforilasyonun mitokondrideki kemiozmotik mekanizması. Bu şekil mitokondrilerin iç ve dış zarlarındaki oksidatif ve fosforilasyon basamakları arasındaki bağlantıları göstermektedir. FeS, demir sülfit protein; FMN, flavin mononükleotid, Q, ubikinon.

Hidrojenin Oksidasyonuyla Büyük Miktarda ATP Oluşumu—Oksidatif Fosforilasyon Süreci

Tüm karmaşıklığına rağmen, (1) glikoliz, (2) sitrik asit döngüsü (3) dehidrojenasyon ve (4) dekarboksilasyon süreçlerinin tamamı sırasında ne yazık ki küçük miktarda ATP oluşur. Her bir glikoz molekülü metabolize olduğunda, glikolizde sadece iki ATP molekülü ve sitrik asit döngüsünde başka iki ATP molekülü oluşur. Bunun yerine, glikoz metabolizması ile oluşturulan toplam ATP'nin % 90 kadarı, glikoz yıkımının erken aşamalarında açığa çıkan hidrojen atomlarının daha sonraki aşamalarda oksidasyona uğraması ile oluşur. Gerçekten bütün bu erken aşamaların temel işlevi glikoz molekülündeki hidrojenleri oksidasyon için kullanılabilecek hale getirmektir.

Şekil 68-7'de gösterildiği gibi hidrojenin oksidasyonu, *mitokondrilerde* enzimatik olarak katalize edilen bir seri reaksiyon ile gerçekleşir. Bu reaksiyonlar (1) her bir hidrojen atomunu bir hidrojen iyonuyla bir elektrona ayırır ve (2) sıvıda çözünmüş oksijeni sonuçta su molekülleri ile birleştirip hidroksil iyonları oluşturmak için elektronları kullanır. Daha sonra hidrojen ve hidroksil iyonları su oluşturmak için birbiri ile birleşir. Bu oksidatif reaksiyonlar zinciri sırasında, ATP oluşturmak için çok büyük miktarlarda enerji salınır. Bu şekilde ATP oluşumu *oksidatif fosforilasyon* olarak adlandırılır. Bu olay, *kemiozmotik mekanizma* adını alan ileri derecede özelleşmiş bir süreç ile tamamen mitokondride oluşur.

ATP Oluşumunda Mitokondrideki Kemiozmotik Mekanizma

Hidrojenin İyonizasyonu, Elektron Taşıma Zinciri ve Su Oluşumu. Mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun ilk basamağı, besin maddelerinden ayrılan hidrojen atomlarının iyonizasyonudur. Daha önce açıklandığı gibi, bu hidrojen atomları çiftler halinde ayrılır: bunlardan biri hızla H^+ iyonuna dönüşür; diğeri ise nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oluşturmak üzere NAD^+ ile birleşir. NADH ve H^+'in bundan sonraki akibeti **Şekil 68-7**'nin üst bölümünde gösterilmiştir. Başlangıçtaki etki, NADH'daki hidrojen atomunun bir diğer hidrojen iyonunu, H^+; oluşturmak için salınmasıdır. Bu süreçte, tekrar tekrar kullanılacak olan NAD^+'nin oluşumu sağlanmış olur.

Hidrojenin iyonizasyonuna neden olmak için hidrojen atomlarından ayrılan elektronlar, hızla mitokondri iç zarının (raf zarı) bir parçası olan *elektron alıcılarının elektron taşıma zincirine* girerler. Elektron alıcıları geri dönüşümlü olarak indirgenebilir ya da elektron alıp vererek oksitlenebilirler. Elektron taşıma zincirinin önemli elemanları arasında *flavoprotein* (flavin mononükleotid), bir takım *demir sülfit proteinleri, ubikinon ve sitokrom B, C1, C, A* ve *A3* bulunur. Her bir elektron bu alıcıların birinden diğerine sonuçta sitokrom A3'e ulaşıncaya kadar dolaşır. Sitokrom A3, *sitokrom oksidaz* olarak da adlandırılır çünkü iki elektron verme ve böylece hidrojen iyonları ile su oluşturmak için elemental oksijeni iyonik oksijene indirgeme kapasitesine sahiptir.

Şekil 68-7'de elektronların elektron zincirinde taşınması ve sonuçta sitokrom oksidaz tarafından su molekülleri oluşturmaları gösterilmiştir. Elektronların elektron taşıma zinciri boyunca taşınması sırasında açığa çıkan enerji, aşağıda açıklandığı gibi ATP sentezine neden olur.

Hidrojen İyonlarının Elektron Taşıma Zinciri Tarafından Mitokondrinin Dış Boşluğuna Pompalanması. Elektronlar, elektron taşıma zincirinden geçerken büyük miktarda enerji salınır. Bu enerji, hidrojen iyonlarını mitokondrinin iç matriksinden (**Şekil 68-7**'de sağ taraf) iç ve dış zarlar arasındaki dış boşluğa (sol tarafa) pompalanmak için kullanılır. Böylece dış boşlukta pozitif yüklü hidrojen iyon konsantrasyonu artışı, iç matrikste ise kuvvetli bir negatif elektriksel potansiyel oluşur.

ATP Oluşumu. Oksidatif fosforilasyonda bundan sonraki aşama ADP'nin ATP'ye çevrilmesidir. Bu olay mitokondrinin içi zarı boyunca uzanan, iç matrikse doğru yumru şeklinde başı olan, büyük bir protein molekülü ile oluşur. Fiziksel yapısı **Şekil 68-7**'de gösterilen bu molekül bir ATPaz'dır. Bu molekül *ATP sentetaz* olarak adlandırılır.

Dış boşlukta yüksek miktarda bulunan pozitif yüklü hidrojen iyonları ve iç zarın iki tarafı arasındaki büyük elektriksel potansiyel farkı, hidrojen iyonlarının *ATPaz molekül yapısı* aracılığıyla mitokondri iç matriksine doğru akışına neden olur. Böyle yapıldığında, hidrojen iyon akımından kaynaklanan enerji, ATPaz tarafından ADP'yi ATP'ye dönüştürmek için ADP'yi serbest bir iyonik fosfat kökü (Pi) ile birleştirerek ve böylece moleküle başka yüksek enerjili bir fostat bağı ekleyerek kullanılır.

Sürecin son aşaması, ATP'nin mitokondri içinden hücre sitoplazmasına geri taşınmasıdır. Bu geçiş, iç zardan dışarıya doğru kolaylaştırılmış difüzyonla ve sonrasında geçirgen yapıdaki dış mitokondri zarından basit difüzyonla meydana gelir. Tersine, ADP, sürekli olarak ATP'ye dönüştürüldüğü tarafa doğru taşınır. *Elektron taşıma zincirini tümüyle kat eden her iki elektrona karşılık (iki hidrojen atomunun iyonizasyonu ile ifade edilir) üç ATP molekülü sentez edilir.*

Glikozun Yıkımı Sırasında ATP Oluşumunun Özeti

Şimdi artık, uygun koşullar altında bir molekül glikozdaki enerjiyle ortaya çıkan toplam ATP molekül sayısını gösterebiliriz.

1. Glikoliz sırasında dört molekül ATP oluşur ve bunlardan ikisi glikoz fosforilasyonunun başlangıcına neden olduğu için süreç devam ederken harcanmıştır. Bu durumda net kazanç *iki molekül* ATP'dir.
2. Sitrik asit döngüsünün her çevriminde, bir molekül ATP oluşur. Ancak, her bir glikoz molekülü iki pirüvik asit molekülüne ayrıldığından, metabolize olan her glikoz molekülü için iki sitrik asit döngüsü oluşmakta, net *iki molekül daha ATP* üretilmektedir.
3. Tüm glikoz yıkım işlemleri sırasında, glikoliz ve sitrik asit döngüsünde toplam 24 hidrojen atomu salınır. Bu atomların yirmi tanesi **Şekil 68-7**'de gösterildiği gibi metabolize edilen her iki hidrojen atomu için üç ATP molekülü salınacak şekilde, kemiozmotik mekanizmalarla okside edilir. Bu süreç ek *30 ATP molekülü* sağlar.
4. **Şekil 68-7**'de gösterilen ilk aşamanın sonrasında, kalan dört hidrojen atomu, dehidrogenazlar aracılığı ile mitokondri içindeki kemiozmatik oksidatif işlemlerin içine salınır. Her iki hidrojen atomunun oksitlenmesiyle, genelde iki molekül ATP açığa çıkar. Böylece, toplam *dört ATP molekülü daha* sağlanır.

Şimdi, oluşan tüm ATP moleküllerini topladığımızda, karbondioksit ve suya kadar parçalanan her bir glikoz molekülü için en fazla *38 ATP molekülünün* oluştuğunu görürüz. Böylece, 456.000 kalorilik enerji ATP şeklinde depo edilebilir, oysa her bir gram molekül glikozun tam oksidasyonu sırasında 686.000 kalorilik enerji salınmaktadır. Bu durum, enerji transferinde en fazla yüzde 66 oranında bir *verimin* olduğunu gösterir. Geriye kalan yüzde 34 oranındaki enerji ısıya dönüşür ve böylece hücrelerin kendine özgü işlevlerini oluşturmada kullanılamaz.

Hücredeki ATP ve ADP Konsantrasyonlarının Glikoliz ve Glikoz Oksidasyonunun Kontrolündeki Etkisi

Hücrelerin gereksinimi olmadığı zamanlarda, glikozdan sürekli olarak enerji açığa çıkması büyük bir israf olurdu. Bunun yerine, glikoliz ve sonrasında hidrojen atomlarının

oksidasyonu hücrelerin ATP gereksinimine göre sürekli olarak kontrol edilir. Bu kontrol, kimyasal olaylar arasındaki birçok farklı geribildirim mekanizmasıyla sağlanır. Bu mekanizmalar arasında daha önemli olanı, hücredeki ADP ve ATP konsantrasyonlarının her ikisinin enerji metabolizması sırasında kimyasal reaksiyonların hızı ile kontrol edilmesidir.

ATP'nin enerji metabolizmasının kontrolüne yardım ettiği önemli bir yol, *fosfofruktokinaz* enziminin baskılanmasıdır. Çünkü bu enzim, glikolitik reaksiyon dizisinin başlangıç basamaklarından biri olan fruktoz-1-6 difosfat oluşumunu destekler, hücre içindeki aşırı ATP'nin oluşturacağı net etki glikolizi yavaşlatmak hatta karbonhidrat metabolizmasının çoğunluğunu tamamen durduracak şekilde glikolizi durdurmaktır. Diğer taraftan, ADP (ve ek olarak AMP) bu enzimde tersine bir değişime neden olarak enzimin etkinliğini büyük ölçüde artırır. Dokular tarafından hücre içinde hemen hemen bütün kimyasal reaksiyonlardaki başlıca bölünmelere enerji sağlamak için ATP kullanıldığı zaman bu fosfofruktokinaz enzimi üzerindeki baskılamayı azaltır, aynı zamanda aşırı ADP oluşumunun sonucu olarak da fosfofruktokinaz enziminin aktivitesi artar. Böylece glikolitik süreç yeniden harekete geçer, hücrenin toplam ATP deposu yenilenir.

Başka bir kontrol yolu da sitrik asit döngüsünde oluşan *sitrat* iyonudur. Bu iyonun artması fosfofrüktokinazı güçlü bir şekilde baskılar ve böylece glikolitik süreçte, sitrik asit döngüsünün glikoliz sırasında oluşan pirüvik asidi kullanma kabiliyeti engellenmiş olur.

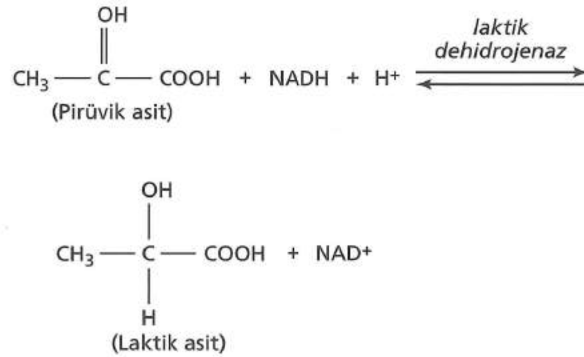
ATP-ADP-AMP sisteminin, karbonhidrat metabolizmasını kontrol ettiği üçüncü bir yol, aynı zamanda yağ ve proteinlerden enerji serbestlemesini de kontrol eder. Bu yol şöyle etki gösterir: Enerji salınımını sağlayan çeşitli kimyasal reaksiyonları tekrar gözden geçirirsek, hücredeki bütün ADP, ATP'ye dönüşürse, ek olarak ATP yeniden kolayca oluşamaz. Sonuçta gıdaların (glikoz, yağ ve proteinler) ATP oluşturmak üzere kullanıldığı tüm aşamalar durur. Sonrasında, ATP hücreler tarafından, hücrenin farklı fizyolojik işlevlerinde enerji sağlamak için kullanıldığında, yeni oluşan ADP ve AMP enerji sürecini tekrar başlatır, ADP ve AMP hemen derhal ATP durumuna dönerler. Bu şekilde, çok ağır egzersizlerdeki gibi aşırı hücresel aktiviteler dışında, ATP deposu her zaman otomatik olarak korunur.

Enerjinin Anaerobik Serbestlemesi "Anaerobik Glikoliz"

Bazen oksijen bulunmaz ya da yetersiz olur, bu durumlarda oksidatif fosforilasyon gerçekleşemez. Fakat, bu koşullarda bile, hücrede karbonhidrat yıkımının glikoliz evresinden küçük miktarda enerji elde edilebilir. Çünkü glikozun pirüvik aside yıkılmasını sağlayan kimyasal reaksiyonlar oksijen gerektirmez.

Bu süreç glikozun büyük ölçüde israfına yol açmaktadır çünkü metabolize edilen her molekül glikozdan ATP oluşumu için sadece 24.000 kalori enerji kullanılır ki, bu da glikoz molekülündeki toplam enerjinin yüzde 3'ünden biraz daha fazladır. Bununla beraber, hücrelerde salınan ve *anaerobik enerji* denilen bu glikolitik enerji, oksijen bulunmadığı zaman birkaç dakika için hayat kurtarıcı olabilir.

Anaerobik Glikoliz Sırasında Laktik Asit Oluşumu, Fazladan Anaerobik Enerji Salınmasına İzin Verir. *Kitle etkisi yasası*, bir kimyasal reaksiyondaki son ürünler ortamda biriktiği zaman, reaksiyonun hızının azalmasını, sıfıra yaklaşma eğiliminde olmasını ifade eder. Glikolitik reaksiyonların iki farklı son ürünü (**Şekil 68-5**'e bakınız) (1) pirüvik asit ve (2) NADH ve H^+ oluşturmak üzere NAD^+ ile birleşmiş hidrojen atomlarıdır. Bunlardan biri ya da ikisinin artışı, glikolitik süreci durdurarak daha fazla ATP oluşmasını önleyecektir. Miktarları çok artmaya başladığı zaman, bu iki son ürün laktik asit oluşturmak için, aşağıdaki şekilde, birbiriyle etkileşir:

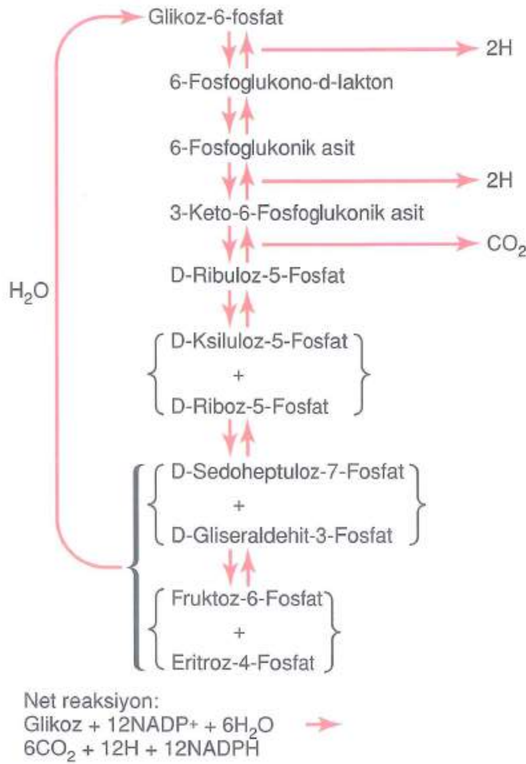


Böylece, anaerobik koşullarda pirüvik asidin büyük bir bölümü, hücre dışı sıvıya difüzyonla kolayca geçen, hatta aktivitesi az olan diğer hücrelerin içine dahi geçen laktik aside dönüşür. Bu durumda laktik asit, glikolitik son ürünleri ortadan kaldıran bir çeşit "lavabo deliği" gibidir ve glikolizin başka türlü mümkün olmayacak şekilde uzun süre devam etmesini sağlar. Gerçekte bu dönüşüm olmadan, glikoliz ancak birkaç saniye devam edebilir. Halbuki laktik asit solunumsal oksijen olmasa bile, vücuda dakikalarca, önemli miktarda ATP sağlayabilir.

Laktik Asidin Oksijen Varlığında Tekrar Pirüvik Aside Dönüşümü. Bir kişi anaerobik metabolizma sonrası tekrar oksijen solumaya başlarsa, laktik asit tekrar hızla pirüvik asit ve $NADH^+$ ve ek olarak H^+'ne dönüşür. Bunların büyük kısmı çok miktarda ATP oluşturmak için hızla okside edilir. Daha sonra bu fazla miktardaki ATP de, kalan pirüvik asidin yaklaşık dörtte üçünün tekrar glikoza dönüşümüne neden olur.

Böylece, anaerobik glikoliz sırasında oluşan büyük miktardaki laktik asit vücuttan kaybolmaz, çünkü tekrar oksijen sağlandığında, laktik asit tekrar glikoza dönüşebilir ya da doğrudan enerji için kullanılır. Bu dönüşümün büyük kısmı karaciğerde, küçük bir bölümü ise diğer dokularda gerçekleşir.

Kalpte Enerji İçin Laktik Asit Kullanımı. Kalp kası laktik asidi pirüvik aside çevirme ve sonrasında pirüvik asidi enerji için kullanma yeteneğine sahiptir. Bu olay büyük ölçüde ağır egzersiz sırasında, iskelet kaslarından kana fazla miktarda laktik asit salındığı zaman gerçekleşir ve bu laktik asit kalp tarafından fazladan enerji kaynağı olarak kullanılır.



Şekil 68-8. Glikoz metabolizmasında pentoz fosfat yolu.

Pentoz Fosfat Yoluyla Glikozdan Enerji Serbestlenmesi

Hemen hemen tüm vücut kaslarında, enerji için kullanılan tüm karbonhidratlar glikolizle pirüvik aside yıkılır ve daha sonra da okside olur. Bununla birlikte, glikolitik yol glikozun yıkılarak enerji için kullanıldığı tek yol değildir. Glikozun yıkılıp, oksitlenmesi için ikinci yol *pentoz fosfat yolu* (ya da *fosfoglukonat yolu*) olarak adlandırılmakta ve bu yol ile *glikozun yüzde 30 kadarı karaciğerde ve ondan daha fazlası yağ hücrelerinde* yıkılmaktadır.

Bu yol, sitrik asit döngüsündeki enzimlerden bağımsız olarak enerji sağlaması nedeniyle özellikle önemlidir ve böylece hücrelerde bazı enzimatik bozukluklar oluştuğu zaman alternatif bir yol oluşturur. Bu yol birçok hücresel sentez süreçlerine enerji sağlamada özel bir kapasiteye sahiptir.

Pentoz Fosfat Yoluyla Karbondioksit ve Hidrojen Salınması. Şekil 68-8 pentoz fosfat yolundaki temel kimyasal reaksiyonların çoğunu göstermektedir. Glikoz, dönüşüm aşamaları sırasında, 1 molekül karbondioksit, 4 hidrojen atomu salabilir ve geriye beş karbonlu şeker olan D-ribuloz kalır. Bu madde daha sonra diğer beş, dört, yedi ve üç karbonlu şekerlere çevrilebilir. Sonuçta bu şekerlerin değişik kombinasyonları tekrar glikoz sentez edebilir. Bununla birlikte, *başlangıçta reaksiyona giren her 6 molekül glikozdan sadece 5 molekül glikozun yeniden sentezi* yapılır. Yani, pentoz fosfat yolu her çevriminde bir molekül glikozun metabolize olduğu döngüsel bir süreçtir. Böylece, siklusun tekrar tekrar çevrimi sonucunda, tüm glikoz karbondioksit ve hidrojene çevrilir. Hidrojen daha sonra ATP oluşturmak için oksidatif fosforilasyon yolağına girebilir; ya da daha sık olarak, aşağıdaki gibi yağ veya diğer maddelerin sentezinde kullanılır.

Hidrojenin Yağ Sentezinde Kullanılması; Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfatın İşlevi. Pentoz fosfat döngüsü sırasında serbestleyen hidrojen, glikolitik yolda olduğu gibi NAD^+ ile birleşmez. Onun yerine hemen hemen NAD^+ ile aynı olan, fakat ondan bir fazla fosfat kökü içeren nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$) ile birleşir. Bu fark son derece önemlidir çünkü sadece $NADP^+$ ile bağlanmış hidrojenden oluşan NADPH, karbonhidratlardan yağların (Bölüm 69'da tartışıldığı gibi) ve bazı başka maddelerin sentezi için kullanılabilir.

Glikozun kullanıldığı glikolitik yol, hücrelerdeki durgunluk nedeniyle yavaşladığı zaman, pentoz fosfat yolu çalışmaya devam ederek (başlıca karaciğerde), hücrelere taşınmakta olan fazla glikozu parçalar ve bol miktarda NADPH oluşturarak glikozdan türeyen asetil-CoA'nın uzun yağ asidi zincirlerine dönüşmesine yardımcı olur. Bu, glikoz molekülündeki enerjinin ATP oluşumunda kullanılması dışında, *vücutta yağ oluşumu ve depolanmasında* kullanılan ayrı bir yoldur.

Glikozun Glikojen ya da Yağa Dönüşümü

Enerji için acilen glikoz gerekmediği zaman, hücrelere sürekli olarak gelen glikozun fazlası ya glikojen şeklinde depo edilir ya da yağa çevrilir. Glikozun, hücrelerin glikojen olarak depolayabileceği kadar fazla miktarda glikojen şeklinde depo edilmesi tercih edilir. Bu miktar vücudun enerji gereksinimini sadece 12-24 saat karşılamaya yeter.

Glikojen depolayan hücreler (başlıca karaciğer ve kas hücreleri) glikojen ile doyma düzeyine yaklaştıkları zaman, glikozun fazlası karaciğer ve yağ hücrelerinde yağa çevrilerek yağ hücrelerinde yağ olarak depo edilir. Bu dönüşümün kimyasındaki diğer aşamaları Bölüm 69'da tartışılmıştır.

Protein ve Yağlardan Karbonhidrat Oluşumu—"Glikoneojenez"

Vücutta karbonhidrat depoları normalin altına indiği zaman, amino asitlerden ve yağların gliserol parçasından oldukça fazla miktarda glikoz yapılabilir. Bu olaya *glikoneojenez* denir.

Glikoneojenez açlık sırasında kan glikoz konsantrasyonundaki aşırı düşüşü önlemede özellikle önemlidir. Glikoz beyin ve eritrositler gibi dokularda enerji için temel maddedir ve öğünler arası saatlerde de kanda uygun miktarda bulunması gerekir. Karaciğer açlıkta, depolanan glikojenin glikoza dönüşümü ile (glikojenoliz) ve esas olarak laktat ile amino asitlerden glikozu sentezleyerek (glikoneojenez), kan glikoz düzeyini korumada anahtar rol oynar. Açlık sırasında beyne devamlı glikoz sağlanmasına yardımcı olmak için, karaciğer glikoz üretiminin yaklaşık yüzde 25'i glikoneojenezle sağlanır. Uzun süren açlıkta böbrekler de

amino asitlerden ve diğer öncü maddelerden dikkate değer miktarda glikoz sentezler.

Vücut proteinlerindeki amino asitlerin yaklaşık yüzde 60 kadarı kolayca karbonhidratlara çevrilebilir; geri kalan yüzde 40'ının kimyasal yapısı ise bunu zorlaştırır ya da olanaksızlaştırır. Her amino asit, biraz farklı bir kimyasal süreç ile glikoza çevrilir. Örneğin, alanin deaminasyon aracılığı ile, doğrudan pirüvik aside çevrilir; pirüvik asit de daha sonra glikoza dönüştürülür ve glikojen şeklinde depolanır. Daha karmaşık yapılı bazı amino asitler, üç-dört-beş-ya da yedi karbonlu farklı şekerlere çevrilebilir; daha sonra fosfoglukonat yoluna girebilir ve sonunda glikoz oluştururlar. Böylece deaminasyon yoluyla ve ek olarak bazı basit dönüşümlerle birçok aminoasitten glikoz oluşabilir. Benzer birbirine dönüşüm süreçleri gliserolü glikoz ya da glikojene çevirebilir.

Glikoneojenezin Düzenlenmesi

Hücrelerde karbonhidratların azalması ve kan şekerinin düşmesi glikoneojenez hızında artış sağlayan temel uyaranlardır. Karbonhidratların azalması doğrudan birçok glikolitik ve fosfoglukonat reaksiyonlarını tersine çevirebilir, böylece deamine amino asitleri ve gliserolü karbonhidratlara dönüştürür. Buna ek olarak özellikle *kortizol* hormonu bu düzenlemede önemli rol oynar, bu rol takip eden kısımda tanımlanmıştır.

Kortikotropin ve Glikokortikoidlerin Glikoneojenez Üzerine Etkisi. Hücrelerde normal miktarda karbonhidrat bulunmadığı zaman, henüz tam anlaşılamayan nedenlerle adenohipofizden *kortikotropin* salgısı artmaya başlar. Bu, böbreküstü korteksini uyararak *glikokortikoid hormonların*, özellikle *kortizolün* çok miktarda yapılmasını sağlar. Dolayısıyla, kortizol vücuttaki bütün hücrelerde proteinleri mobilize ederek vücut sıvılarında amino asit oluşumunu sağlar. Bunların büyük kısmı karaciğerde derhal deamine olur ve glikoza dönüşen ideal maddeler haline gelir. Böylece glikoneojenezi hızlandıran en önemli yollardan biri, böbreküstü korteksinden glikokortikoid salınımının desteklenmesidir.

Kan Glikozu

Geçen 3-4 saat boyunca yemek yememiş bir insanda, normal kan glikoz konsantrasyonu yaklaşık 90 mg/dl'dir. Eğer kişide diabetes mellitus yoksa, Bölüm 79'de tartışıldığı gibi, çok miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra bile bu düzey nadiren 140 mg/dl üzerine çıkar.

Kanda glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesi, insülin ve glukagon hormonları ile çok yakından ilgilidir; bu konu, bu hormonların işlevleri ile ilgili olarak Bölüm 79'da ayrıntılı şekilde tartışılmıştır.

Kaynaklar

Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. Physiol Rev 84:1, 2004.

Dashty M: A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. Clin Biochem 46:1339, 2013.

Jackson JB: A review of the binding-change mechanism for proton-translocating transhydrogenase. Biochim Biophys Acta 1817:1839, 2012.

Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle. Harvey Lect 44:165, 1948.

Koliaki C, Roden M: Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Mol Cell Endocrinol 379:35, 2013.

Kunji ER, Robinson AJ: Coupling of proton and substrate translocation in the transport cycle of mitochondrial carriers. Curr Opin Struct Biol 20:440, 2010.

Kuo T, Harris CA, Wang JC: Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. Mol Cell Endocrinol 380:79, 2013.

Lin HV, Accili D: Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. Cell Metab 14:9, 2011.

Murphy MP: How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J 417:1, 2009.

Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al: Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. Physiol Rev 92:1479, 2012.

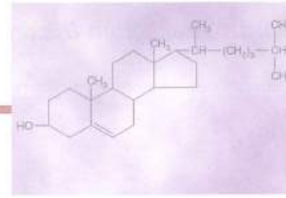
O'Neill LA, Hardie DG: Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. Nature 493:346, 2013.

Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, et al: Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. Diabetes Obes Metab 13(Suppl 1):118, 2011.

Sun F, Zhou Q, Pang X, et al: Revealing various coupling of electron transfer and proton pumping in mitochondrial respiratory chain. Curr Opin Struct Biol 23:526, 2013.

Szabo I, Zoratti M: Mitochondrial channels: ion fluxes and more. Physiol Rev 94:519, 2014.

Unger RH, Cherrington AD: Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest 122:4, 2012.



BÖLÜM 69

ÜNİTE XIII

Lipit Metabolizması

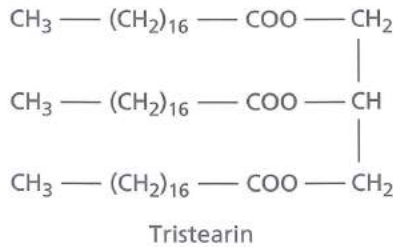
Besin maddeleri ve vücutta bulunan çeşitli kimyasal bileşikler lipit olarak sınıflandırılırlar. Bunlar; (1) trigliserit olarak da bilinen nötral yağlar, (2) fosfolipitler, (3) kolesterol ve (4) daha az önemli diğer bazı bileşiklerdir. Kimyasal olarak, trigliseritler ve fosfolipitlerin temel lipit kısımları, basit uzun hidrokarbon zincirli organik asitler olan yağ asitleridir. Tipik bir yağ asidi olan palmitik asitin formülü $CH_3(CH_2)_{14}COOH$'dır.

Kolestrol, yağ asidi içermemesine rağmen, sterol çekirdeği yağ asidi moleküllerinin belli kısımlarından sentezlenir ve bu yüzden diğer lipitlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin çoğunu taşır.

Trigliseritler, başlıca vücutta farklı metabolik süreçlere enerji sağlamak için kullanılır ve bu işlevi karbonhidratlarla hemen hemen eşit derecede paylaşırlar. Bununla birlikte, bazı lipitler, özellikle kolesterol, fosfolipitler ve az miktarda trigliseritler, vücutta tüm hücrelerin zarlarını oluşturmak ve diğer hücresel fonksiyonları yerine getirmek amacı ile kullanılırlar.

TRİGLİSERİTLERİN (NÖTRAL YAĞ) TEMEL KİMYASAL YAPILARI

Bu bölümün çoğu trigliseritlerin enerji için kullanımı ile ilgili olduğundan, trigliserit moleküllerinin aşağıda verilen temel yapısı iyi anlaşılmalıdır:



Tristearin

Üç adet uzun zincirli yağ asidi molekülünün bir gliserol molekülüne bağlandığına dikkat ediniz. İnsan vücudundaki trigliseritlerde yaygın olarak üç yağ asidi vardır: (1) stearik asit, hidrojen atomlarıyla tamamen doymuş ve 18 karbonlu bir zincire sahiptir (tristearin örneğinde gösterilmiştir); (2) oleik asit, 18 karbonlu bir zincire sahiptir, fakat zincirin ortasında bir çift bağ bulunur ve (3) palmitik asit, 16 karbon atomlu ve tamamen doymuş durumdadır.

VÜCUT SIVILARINDA LİPİTLERİN TAŞINMASI

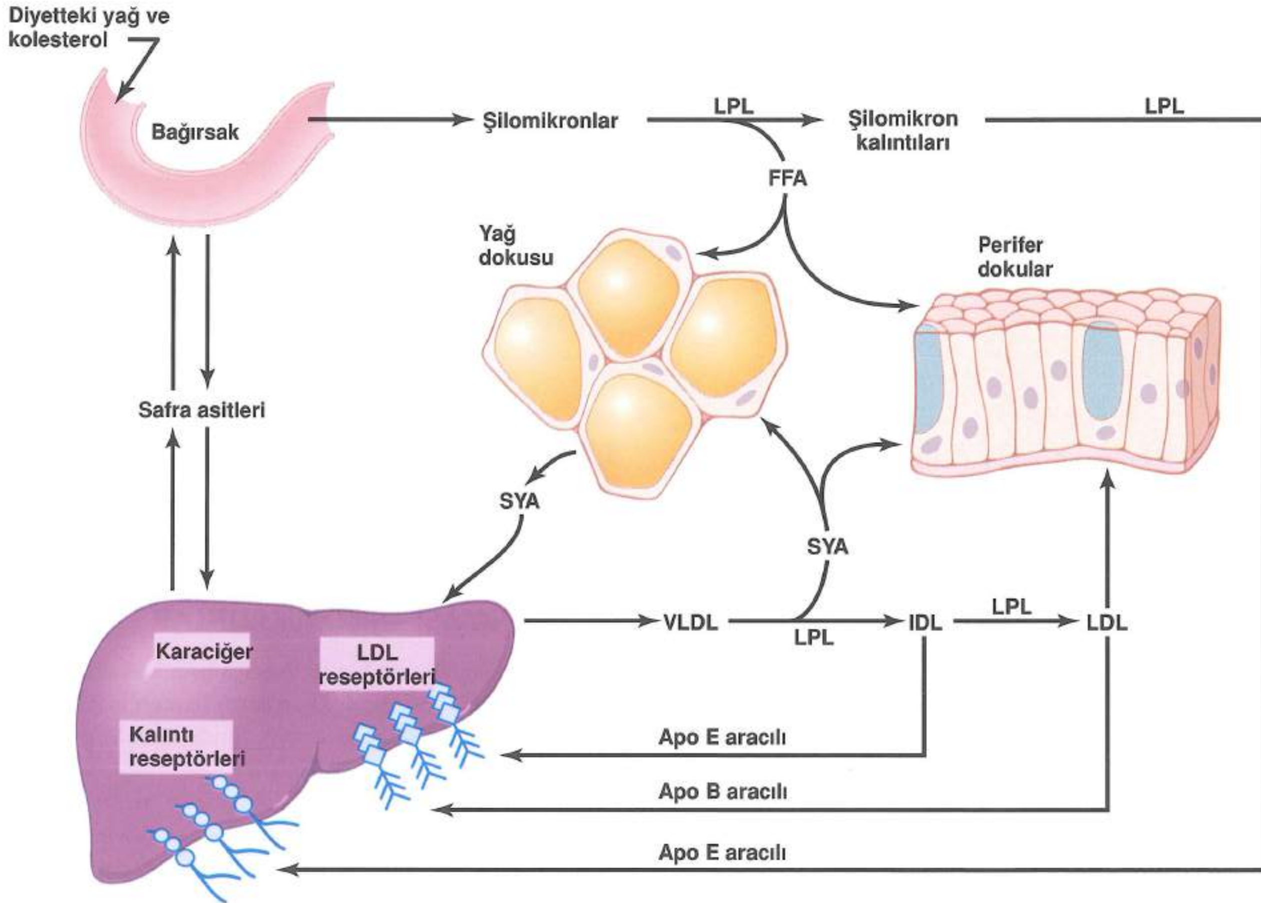
TRİGLİSERİT VE DİĞER LİPİTLERİN GASTROİNTESTİNAL KANALDAN LENF YOLU İLE TAŞINMASI—ŞİLOMİKRONLAR

Bölüm 66'da açıklandığı gibi, başlıca bazı kısa zincirli yağ asitleri dışında, besinlerdeki yağların hemen hepsi, bağırsaklardan lenf kanallarına emilir. Sindirim sırasında trigliseritlerin çoğu monogliseritler ve yağ asitlerine parçalanır. Daha sonra monosakkaritler ve yağ asitleri bağırsak epitel hücrelerinden geçerken yeniden trigliserit moleküllerine sentezlenir. Bunlar dakikalar içinde çapları 0,08-0,6 mikron arasında değişen ve *şilomikron* (**Şekil 69-1**) olarak adlandırılan dağılmış damlacıklar halinde lenf dolaşımına geçerler. Az miktarda *apoprotein B* şilomikronların dış yüzeylerine tutunur. Bu, molekülü çevreleyen suyun içine protein moleküllerinin kalan bölümlerini bırakır, böylece şilomikronların lenf sıvısında süspansiyon halinde kalmaları için dayanıklılıkları artar ve lenfatik damar duvarına yapışmaları önlenir.

Kolesterol ve fosfolipidlerin çoğu gastrointestinal kanaldan şilomikronların içine girerek emilir. Böylece şilomikronlar başlıca trigliseritlerden oluşmalarına rağmen, yaklaşık yüzde 9 oranında fosfolipitler, yüzde 3 kolesterol ve yüzde 1 de apoprotein B içerirler. Şilomikronlar daha sonra torasik kanal vasıtasıyla yukarı doğru taşınır ve vena jugularis ile vena subklaviyanın birleştiği yerde venöz dolaşıma boşalırlar.

KANDAN ŞİLOMİKRONLARIN UZAKLAŞTIRILMASI

Fazla miktarda yağ içeren bir yemekten yaklaşık bir saat kadar sonra plazmadaki şilomikron konsantrasyonu yüzde 1-2'ye kadar yükselebilir ve şilomikronların büyük çapları nedeniyle plazma bulanık ve bazen sarı görülür. Bununla birlikte şilomikronların yarı ömrü bir saatten daha az olduğundan plazma birkaç saat içinde yine berraklaşır. Şilomikronların yağı başlıca aşağıdaki yol ile uzaklaştırılır.



Şekil 69-1. Bağırsakta sentezlenen şilomikron ve karaciğerde sentezlenen çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) metabolizmaları için ana yolların özeti. Apo B, apolipoprotein B; Apo E, apolipoprotein E; SYA, serbest yağ asidi; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; İDL, orta dansiteli-lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; LPL, lipoprotein lipaz.

Şilomikron Trigliseritler Lipoprotein Lipaz ile Hidrolize Edilir ve Yağ Dokusunda Yağ Depolanır. Şilomikronların çoğu özellikle yağ dokusu, iskelet kası ve kalp gibi farklı doku kapillerlerinden geçerken dolaşım kanından uzaklaştırılırlar. Bu dokular, kapiller endotel hücrelerinin yüzeyinde taşınan lipoprotein lipaz enzimi sentezlerler ve şilomikronların trigliseritleri endotel duvarı ile temas edince hidrolize olur, böylece yağ asitleri ve gliserol açığa çıkar (bkz. **Şekil 69-1**)

Şilomikronlardan açığa çıkan yağ asitleri, hücre zarından kolayca difüzyona uğrayarak yağ dokusunun yağ hücrelerine ve kas hücrelerine girerler. Bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi; yağ asitleri bu hücrelere girer girmez, ya depo hücrelerinde metabolik süreçlerle sağlanan yeni gliserolle birleşerek yeniden trigliseritlerin sentezine girerler ya da enerji için kullanırlar. Lipaz aynı zamanda fosfolipitleri de hidrolize eder ve açığa çıkan yağ asitleri de benzer şekilde hücrelerde depo edilir.

Trigliseritler şilomikronlardan ayrıldıktan sonra, kolesterolden zengin *şilomikron kalıntıları* plazmadan hızlı bir şekilde temizlenir. Şilomikron kalıntıları karaciğer sinüzoidlerinde endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanır. Karaciğer hücrelerinde salınan ve şilomikron kalıntılarının yüzeyindeki *Apolipoprotein E,* plazma lipoproteinlerinin klirensinin başlatılmasında önemli bir rol oynar.

"Serbest Yağ Asitleri" Kanda Albüminle Birleşerek Taşınır

Yağ dokusunda depo edilen yağ, vücudun herhangi bir yerinde enerji sağlamak amacıyla kullanılacağı zaman öncelikle yağ dokusundan diğer dokulara taşınmalıdır. Yağlar başlıca *serbest yağ asitleri* şeklinde taşınır. Bu taşınma trigliseritlerin tekrar yağ asitleri ve gliserole hidrolizi ile sağlanır.

Bu hidrolizi başlatmada en az iki farklı uyaran önemli rol oynar. Birincisi, yağ hücrelerinde glikozun miktarı yetersiz olduğunda, glikozun yıkılma ürünlerinden biri olan α-gliserofosfat da yetersiz kalır. Bu madde trigliseritlerin gliserol kısmının yapımında gerekli olduğu için, yetersizliği trigliseritlerin hidrolizi ile sonuçlanır. İkinci olarak, hormona duyarlı hücre lipazı endokrin bezler tarafından salınan çeşitli hormonlar ile aktive edilebilir ve bu

da trigliseritlerin hızlı hidrolizini sağlar. Bu konu daha sonra tartışılacaktır.

Yağ asitleri yağ hücrelerinden ayrılırken plazmada hızlı iyonize olurlar ve iyonik kısım derhal plazma proteinlerinden albümine bağlanır. Bu şekilde proteine bağlanan yağ asidine, (1) gliserol esterleri, (2) kolesterol veya (3) diğer şekillerde bulunan plazma yağ asitlerinden ayırt etmek için *serbest yağ asidi* veya *esterleşmemiş yağ asidi* olarak adlandırılırlar.

Serbest yağ asitlerinin plazmadaki konsantrasyonu istirahat koşullarında 15 mg/dl kadardır, yani tüm dolaşım sisteminde sadece 0,45 gram yağ asidi bulunur. Vücudun bir bölümünden ötekine yağ asidi taşınmasının bu kadar küçük miktardaki yağ asidi ile sağlanabilmesinin nedenleri aşağıda verilmiştir:

1. Kanda küçük miktarda serbest yağ asidi bulunmasına rağmen "dönüşüm" hızı son derece hızlıdır: Plazma yağ asitlerinin yarısı her 2-3 dakikada bir yeni yağ asitleriyle değiştirilir. Bu hız, ile vücudun hemen tüm normal enerji gereksiniminin, enerji için karbonhidratlar veya proteinler kullanılmadan, taşınan serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanabileceği hesaplanabilir.
2. Hücrelere gerekli enerji için yağların kullanılma hızını artıran koşullar kandaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Bu konsantrasyon bazen beş-sekiz kat artabilir. Böyle büyük bir artış özellikle açlık durumlarında ve diyabetes mellitusta olur; her iki durum da bireyin enerjisinin hemen hemen karbonhidratlardan hiç sağlanamadığı ya da çok az sağlandığı koşullardır.

Normal koşullarda her bir albümin molekülüne yaklaşık 3 molekül serbest yağ asidi bağlanırsa da, yağ asidi taşınmasına gereksinim aşırı çoğaldığında, tek bir albümin molekülü 30 yağ asidi molekülü ile birleşebilir. Bu durum farklı fizyolojik koşullarda lipit taşıma hızının ne kadar değişebileceğini göstermektedir.

Lipoproteinlerin Kolesterol ve Fosfolipitlerin Taşınmasında Özel İşlevleri

Emilim sonrası, yani bütün şilomikronlar kandan uzaklaştırıldıktan sonra, plazmadaki bütün lipitlerin yüzde 95'inden fazlası *lipoprotein* halinde bulunur. Bunlar şilomikrondan çok daha küçük olmakla birlikte, onlara benzer bileşimde *trigliseritler, kolesterol, fosfolipitler* ve *protein* içeren küçük partiküllerdir. Plazmadaki toplam lipoprotein konsantrasyonu 100 mililitre plazmada yaklaşık 700 miligram, yani 700 mg/dl kadardır. Lipoproteinlerin bileşenleri aşağıdaki şekildedir:

	plazma (mg/dl)
Kolesterol	180
Fosfolipitler	160
Trigliseritler	160
Protein	200

Lipoproteinlerin Tipleri. Çok büyük lipoproteinler olan şilomikronlardan başka, ultrasantrifüjle ölçülen dansitelerine göre dört büyük lipoprotein grubu vardır: (1) *çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)*, yüksek konsantrasyonda trigliseritler ve orta konsantrasyonda fosfolipit ve kolesterol içerirler; (2) *orta dansiteli lipopretoinler (IDL)*, trigliseritlerin büyük ölçüde uzaklaştırıldığı çok düşük dansiteli lipoproteinlerdir. Kolesterol ve fosfolipit konsantrasyonları fazladır; (3) *düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)*, hemen hemen bütün trigliseritleri uzaklaştırılmış, özellikle yüksek konsantrasyonda kolesterol ve orta derecede fosfolipitler bulunduran orta dansiteli lipoproteinlerdir ve (4) *yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)*, yüksek konsantrasyonda protein (yaklaşık yüzde 50), fakat çok daha düşük konsantrasyonda kolesterol ve fosfolipitleri içerirler.

Lipoproteinlerin Yapımı ve İşlevi. Hemen hemen tüm Lipoproteinler karaciğerde yapılır. Plazma kolesterolünün çoğu, fosfolipitler ve trigliseritler de karaciğerde sentez edilir. Bununla beraber yağ asitlerinin bağırsaktan emilimi sırasında az miktarda yüksek dansiteli lipoproteinler, ince bağırsak epitelinde sentez edilir.

Lipoproteinlerin birincil işlevi kandaki lipit bileşenlerini taşımaktır. Çok düşük dansiteli lipoproteinler esas olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritleri yağ dokusuna taşırlar. Diğer lipoproteinler özellikle karaciğerden periferik dokulara ya da periferden karaciğere fosfolipit ve kolesterol taşınmasının farklı evrelerinde önem taşırlar. Bu bölümün sonunda, arter duvarlarının iç tarafında yağlı lezyonların gelişimiyle ilişkili olan *ateroskleroz* hastalığı ile ilgili olarak, kolesterol taşınmasının özel sorunlarını ayrıntılı biçimde tartışıcağız.

Yağ Depoları

Yağ Dokusu

Büyük miktarda yağ vücutta başlıca yağ dokusu ve karaciğer gibi iki ana dokuda depolanır. Yağ dokusuna genellikle *yağ deposu* ya da basitçe yağ doku adı verilir.

Yağ dokusunun ana işlevi, vücudun herhangi bir yerinde enerji gereksinimi olana kadar trigliseritleri depolamaktır. Ayrıca Bölüm 74'te vücutta ısının korunmasında ve Bölüm 72'de belirtildiği gibi, iştah ve enerji harcaması da dahil olmak üzere çok sayıda vücut fonksiyonlarını etkileyen *leptin ve adiponektin* gibi hormonların salgılanmasında da görev alır.

Yağ Hücreleri (Adipositler) Trigliseritleri Depolar. Yağ dokusunun yağ hücreleri (adipositler) hacimlerinin yaklaşık yüzde 80-95'i kadar trigliserit depo edecek miktarlarda değişime uğramış fibroblastlardır. Yağ hücrelerinin içindeki trigliseritler genellikle sıvı halde bulunur. Dokular uzun süre soğuğa maruz kaldıklarında, haftalar sonra hücre trigliseritlerinin yağ asidi zinciri kısalır ya da doymamış hale geçerek erime noktaları düşer, böylece yağ hücrelerindeki yağ sıvı halde tutulmuş olur. Bu olay, sadece sıvı durumdaki yağların hidrolize edilebilmeleri ve hücrelerden taşınabilmeleri nedeniyle özellikle önemlidir.

Yağ hücreleri karbonhidratlardan çok az miktarda yağ asitleri ve trigliseritlerin sentezini yapabilir ve bu bölümde

ileride tartışılacağı gibi karaciğerdeki yağ sentezine yardımcı olurlar.

Doku Lipazları Yağ Dokusu ve Kan Arasında Yağ Değişimini Sağlarlar. Daha önce tartışıldığı gibi, lipazlar yağ dokusunda büyük miktarda bulunur. Bu enzimlerin bazıları şilomikron ve lipoproteinlerden gelen hücre trigliseritlerinin depo edilmesini katalize ederler. Diğerleri, hormonlarla aktive edildikleri zaman, yağ hücrelerindeki trigliseritleri parçalayarak serbest yağ asitlerinin serbestlemesine neden olurlar. Yağ asitlerinin hızlı değişimleri nedeniyle, yağ hücrelerindeki trigliseritler yaklaşık her 2-3 haftada bir yenilenirler. Bu nedenle, yağ dokusunda bugün depo edilen yağ ile geçen ay depo edilen yağ aynı değildir. Bu bize depolanan yağın dinamik durumunu göstermektedir.

Karaciğer Lipitleri

Lipit metabolizmasında karaciğerin başlıca işlevleri (1) yağ asitlerini enerji için kullanabilecek küçük bileşiklere parçalamak; (2) başlıca karbonhidratlardan, daha küçük ölçüde de proteinlerden olmak üzere trigliseritleri sentezlemek ve (3) yağ asitlerinden özelikle kolesterol ve fosfolipitler olmak üzere diğer lipitlerin sentezini yapmaktır.

Karaciğerde büyük miktarda trigliserit (1) açlığın erken aşamalarında, (2) diyabetes mellitus ve (3) karbonhidrat yerine yağın enerji için kullanıldığı tüm diğer koşullarda ortaya çıkar. Bu koşullarda büyük miktarda trigliserit yağ dokusundan mobilize olarak, kanda serbest yağ asitleri şeklinde taşınır ve tekrar karaciğerde depo edilirler. Burası yağ yıkımının ilk aşamalarının başladığı yerdir. Böylece normal fizyolojik koşullarda, karaciğerdeki trigliseritlerin toplam miktarı enerji için lipitlerin kullanım hızıyla belirlenir.

Adipositlerin atrofi veya genetik bozukluğu ile karakterize olan *lipodistrofi* durumunda karaciğerde büyük miktarlarda lipit birikebilir.

Karaciğer hücrelerinde, trigliseritlere ek olarak, karaciğerde sürekli sentezlenen fosfolipit ve kolesterol de büyük miktarda bulunur. Ayrıca, karaciğer hücreleri, öteki dokulara göre doymamış yağ asitlerine çok daha fazla duyarlıdır, bu yüzden normalde karaciğer trigliseritleri yağ dokusuna göre daha fazla doymamış durumdadır. Karaciğerin doymamış yağ asitlerine olan duyarlılığı bütün vücut dokuları açısından işlevsel olarak önemildir. Çünkü, tüm hücrelerin birçok yapısal bileşeni önemli miktarlarda doymamış yağ asidi içerir ve bunların ana kaynağı, karaciğerdir. Bu doymamış biçime dönüştürme, karaciğer hücrelerindeki bir dehidrojenazla yapılır.

Enerji İçin Trigliseritlerin Kullanımı: Adenozin Trifosfat Oluşumu

Diyetle alınan yağ farklı kültürlere ait kişilerde önemli ölçüde değişiklik gösterir. Bazı Asya toplumlarında günlük kalori alımının ortalama yüzde 10 ile 15 kadar az iken, birçok Batı toplumunda kalorünün ortalama yüzde 35 ile 50'si kadar fazla olabilmektedir. Birçok kişi için enerji elde etmek amacıyla yağların kullanımı, karbonhidratların kullanımı kadar önemlidir. Buna ek olarak, her yemekte alınan karbonhidratların çoğu trigliseritlere çevrilir, sonra depo edilir ve enerji için trigliseritlerden serbestlenen yağ asitleri daha sonra kullanılır.

Trigliseritlerin Yağ Asiti ve Gliserole Hidrolizi. Trigliseritlerin enerji için kullanımında ilk aşama onların yağ asitleri ve gliserole hidrolizidir. Daha sonra, hem yağ asitleri hem de gliserol, enerji vermek için kanla oksitlenecekleri aktif dokulara taşınırlar. Beyin dokusu ve eritrositler hariç hemen hemen bütün hücreler, enerji için yağ asitlerini kullanabilirler.

Gliserol aktif dokuya girdiğinde, hücre içi enzimlerle *gliserol-3-fosfata* çevrilirek, glikoz yıkımının glikolitik yoluna girer ve böylece enerji için kullanılır. Yağ asitleri enerji için kullanılmadan önce mitokondrideki ilave işlemlerden geçmelidir.

Yağ Asitlerinin Mitokondriye Girişi. Yağ asitlerinin yıkılması ve oksidasyonu yalnızca mitokondrilerde gerçekleşir. Bu nedenle yağ asitlerinin kullanımında ilk aşama mitokondrilere taşınmalarıdır. Bu, taşıyıcı madde olarak *karnitin* kullanan bir taşıyıcı aracılı işlemdir.

Mitokondrilerin içine girer girmez yağ asidi karnitinden ayrılır, parçalanır ve okside olurlar.

Yağ Asidinin Beta Oksidasyonla Asetil Koenzim A'ya Yıkılması. Yağ asidi molekülü mitokondrilerde *asetil-koenzim A (asetil-CoA)* şeklinde 2 karbonlu parçaların ayrılması ile yıkılır. **Şekil 69-2**'de gösterilen bu olaya yağ asitlerinin *beta oksidasyon* ile yıkımı adı verilir.

Beta oksidasyonun ana basamaklarını anlayabilmek için, **Şekil 68-2**'deki eşitlikte belirtildiği gibi 1. denklemde ilk basamakta yağ asidi molekülü ile koenzim A'nın (CoA) yağ açil CoA oluşturmak üzere birleştiklerine dikkat ediniz.

(1) $RCH_2CH_2CH_2COOH + KoA + ATP \xrightleftharpoons{\text{Tiyokinaz}} RCH_2CH_2CH_2COKoA + AMP + \text{Pirofosfat}$
(Yağ asidi) → (Yağ açil-KoA)

(2) $RCH_2CH_2CH_2COKoA + FAD \xrightarrow{\text{Açil dehidrojenaz}} RCH_2CH{=}CHCOKoA + FADH_2$
(Yağ açil-KoA)

(3) $RCH_2CH{=}CHCOKoA + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Enoil hidraz}} RCH_2CHOHCH_2COCoA$

(4) $RCH_2CHOHCH_2COKoA + NAD^+ \xrightleftharpoons[\text{dehidrojenaz}]{\beta\text{-Hidroksiaçil}} RCH_2COCH_2COKoA + NADH + H^+$

(5) $RCH_2COCH_2COKoA + KoA \xrightleftharpoons{\text{Tiyolaz}} RCH_2COKoA + CH_3COKoA$
(Yağ açil-KoA) (Asetil-KoA)

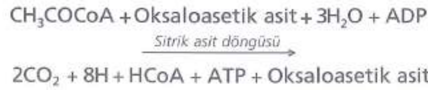
Şekil 69-2. Yağ asitlerinin asetil koenzim A ile sonuçlanan beta oksidasyonu.

2. 3. ve 4. denklemlerde birçok kimyasal basamaktan sonra yağ açil-CoA'nın beta karbonu (sağdan ikinci karbon) bir oksijen molekülü ile bağlanır, yani beta karbonu oksitlenir.

Daha sonra 5. denklemde molekülün sağındaki iki karbonlu kısmı asetil-CoA'yı hücre içi sıvıya serbestlemek üzere ayrılır. Aynı zamanda başka bir CoA molekülü yağ asidi molekülünün kalan ucuna bağlanır ve bu yeni bir yağ açil-CoA molekülünü oluşturur; ancak terminal uçtan asetil CoA'nın ayrılması ile bu kez molekül iki karbon atomu kadar kısalır.

Bundan sonra, bu daha kısa olan yağ açil-CoA 2. denkleme girer ve başka bir asetil-CoA molekülü serbestlemek üzere 3., 4. ve 5. denklemlerdeki olaylardan geçer. Böylece orjinal yağ asidi molekülü iki karbon atomu daha kısalır. Bu şekilde, yağ asidi molekülü çok sayıda asetil-CoA molekülü oluşturmak üzere ayrılır. Yağ asidi molekülünden ayrılan her asetil-CoA moleküllerine ek olarak aynı zamanda, asetil-CoA'dan tümüyle bağımsız 4 hidrojen atomu da açığa çıkar.

Asetil-CoA'nın Oksidasyonu. Mitokondrilerde yağ asitlerinden beta oksidasyonla oluşan asetil-CoA molekülleri, hızla *sitrik asit döngüsüne* (bkz. Bölüm 68) girerler. Bunlar, ilk olarak oksaloasetik asitle birleşerek, sitrik asit oluşturup daha sonra karbondioksit ve hidrojen atomlarına parçalanırlar. Hidrojen daha sonra mitokondrilerin Bölüm 68'de açıklandığı gibi *mitokondrinin kemiozmotik oksidatif sistemiyle* okside olur. Her asetil-CoA molekülü için sitrik asit döngüsündeki net reaksiyon aşağıdaki gibidir:



$$CH_3COCoA + \text{Oksaloasetik asit} + 3H_2O + ADP \xrightarrow{\text{Sitrik asit döngüsü}} 2CO_2 + 8H + HCoA + ATP + \text{Oksaloasetik asit}$$

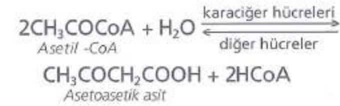
Böylece yağ asitlerinin asetil-CoA'ya parçalanmasından sonra asetil-CoA'nın son yıkımı, glikoz metabolizmasında pirüvik asitten oluşan asetil-CoA'nın yıkımıyla tamamen aynıdır. İlave hidrojen atomları daha sonra karbonhidrat oksidasyonunda kullanılan ve bol miktarda adenozin trifosfat (ATP) oluşturan *mitokondrilerdeki aynı kemiozmotik oksidatif sistemle* okside olur.

Yağ Asidi Oksidasyonu ile Fazla Miktarda ATP Oluşur. **Şekil 69-2**'de yağ asidi zincirinden her asetil-CoA molekülünün oluşması sırasında 4 hidrojen atomunun *indirgenmiş flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$), indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)* ve H^+ biçiminde ayrıldığına dikkat ediniz. Böylece her stearik yağ asit molekülünün 9 asetil-CoA molekülü oluşturmak üzere ayrılması sırasında ilave 32 hidrojen atomu uzaklaştırılır. Buna ek olarak, sitrik asit döngüsünde ayrılan 9 asetil-CoA molekülünün herbiri için 8 hidrojen atomu daha uzaklaştırılır, bu da 72 hidrojen atomu yapar. Her stearik yağ asidi molekülünün parçalanması ile sonuç olarak toplam 104 hidrojen atomu elde edilir. Bunlardan 34 tanesi yağ asitlerinin flavoproteinlerle parçalanmasında, 70'i de nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ile NADH ve H^+ tarafından uzaklaştırılır.

Bu iki grup hidrojen atomları, Bölüm 68'de açıklandığı gibi mitokondrilerde okside olurlar, ama oksidatif sisteme farklı noktalarda katılırlar. Böylece, flavoproteindeki 34 hidrojenin her birine karşılık 1 molekül ATP ve 70 NADH ve H^+'in her biri için de 1,5 molekül ATP sentezi yapılır. Sonuçta, her bir stearik asit molekülünden ayrılan hidrojenlerin oksidasyonu ile 34 + 105 olmak üzere toplam 139 ATP molekülü sentezlenmektedir. 9 asetil-CoA molekülünün metabolize olması ile her birinden bir olmak üzere sitrik asit döngüsünde (hidrojenin oksidasyonuyla serbestleyen ATP'den ayrı) de 9 molekül ATP oluşur. Böylece bir molekül stearik asidin tam oksidasyonundan toplam 148 molekül ATP elde edilir. Başlangıçta stearik asit molekülüyle CoA'nın birleşmesi sırasında iki yüksek enerjili bağ tüketilmiş olduğuna göre, net kazanç 146 ATP molekülü demektir.

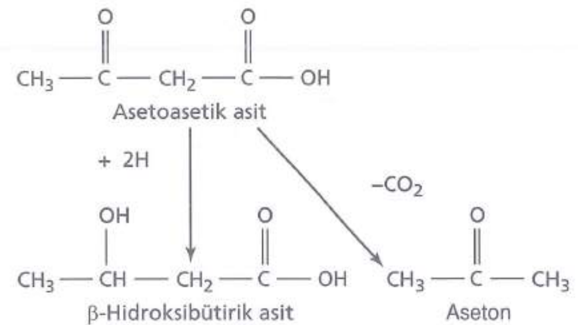
Karaciğerde Asetoasetik Asit Oluşumu ve Kanda Taşınması

Yağ asitlerinin yıkılmasının başlangıç kısmı büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Bu durum özellikle büyük miktarda lipitlerin enerji için kullanılmaları halinde belirgindir. Bununla birlikte, karaciğer kendi intrensek metabolizması için yağ asitlerinin sadece küçük bir bölümünü kullanır. Yağ asidi zincirleri asetil-CoA molekülüne parçalandıkları zaman, 2 molekül asetil-CoA bir molekül asetoasetik asit oluşturmak üzere birleşerek, enerji için kullanılmak üzere kan yoluyla vücudun tüm hücrelerine taşınır. Buradaki kimyasal süreçler şöyle gösterilebilir:



$$\underset{\text{Asetil -CoA}}{2CH_3COCoA} + H_2O \underset{\text{diğer hücreler}}{\overset{\text{karaciğer hücreleri}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Asetoasetik asit}}{CH_3COCH_2COOH} + 2HCoA$$

Asetoasetik asidin bir kısmı *β-hidroksibütirik aside* ve küçük bir miktarı da aşağıdaki reaksiyon ile asetona dönüştürülür.



Asetoasetik asit, β-hidroksibütirik asit ve aseton karaciğerdeki hücre zarlarından serbestçe difüzyona uğrar ve kanla periferik dokulara iletilir. Oradan tekrar hücrelere difüzyonla geçer ve bu hücrelerde ters yöndeki reaksiyonlarla asetil-CoA moleküllerini oluştururlar. Bu moleküller de sitrik asit döngüsüne girer ve enerji için daha önce açıklandığı gibi okside olurlar.

Normalde, kana giren asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit dokulara o kadar hızlı iletilir ki, plazmadaki birleşik konsantrasyonları nadiren 3 mg/dl'nin

üzerine çıkar. Kanda düşük *konsantrasyonda* bulunmalarına rağmen, gerçekte büyük *miktarda* taşınırlar ve bu durum serbest yağ asidi taşınması için de böyledir. Her iki madde de hedef hücrelerin zarındaki erime katsayılarının yüksek olması nedeniyle hücre zarlarından hızla difüzyona uğrarlar ve bunun sonucu olarak hücrelere hızlı taşınırlar.

Açlık, Diyabet ve Diğer Hastalıklarda Ketozis. Bazen asetoasetik asit, β-hidroksibütirik asit ve aseton konsantrasyonları kanda ve interstisyel sıvılarda normalin birkaç katı artar. Bu durum asetoasetik asit bir keto asit olduğu için ketozis olarak adlandırılır. Bu üç bileşiğe de keton cisimleri adı verilir. Ketozis özellikle açlık, diyabetes mellitus veya kişi tamamen yağdan oluşan diyetle beslendiğinde ortaya çıkar. Bütün bu durumlarda özellikle karbonhidrat hiç metabolize olmaz. Zira açlıkta ve yüksek yağlı diyette karbonhidrat yoktur; diyabette ise insülin bulunmadığından hücrelere glikoz verilemez.

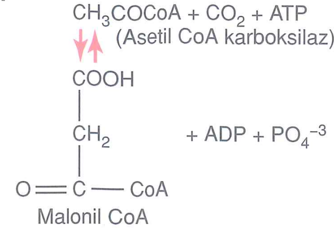
Karbonhidratlar enerji için kullanılmadıkları zaman vücuttaki enerjinin hemen hemen tümü yağ metabolizmasından sağlanır. Bu bölümde daha sonra inceleneceği gibi, karbonhidratların eksikliği yağ dokularından yağ asitlerinin ayrılma hızını otomatik olarak artırır; ayrıca birçok hormonal etken (adrenal korteksten glikokortikoidlerin, pankreastan glukagon salgısının artması ve pankreastan insülin salgısının azalması) yağ dokularından yağ asitlerinin serbestlenmesini artırır. Sonuç olarak, (1) enerji için kullanılmak üzere periferik doku hücrelerine ve (2) karaciğer hücrelerine büyük miktarda yağ asidi ulaşır, burada yağ asitlerinin çoğu keton cisimlerine dönüşür.

Karaciğerde aşırı oluşan keton cisimleri de hücrelere taşınır. Birçok nedenden dolayı, hücrelerde okside olabilen keton cisimlerinin miktarı sınırlıdır; en önemli nedenleri şöyle sıralanabilir: Karbonhidrat metabolizması ürünlerinden biri olan oksaloasetatın sitrik asit döngüsüne girmeden önce asetil-CoA ile birleşmesi gerekir. Bu yüzden, oksaloasetatın eksikliği asetil CoA'nın sitrik asit döngüsüne girmesine engel olur. Bu sırada karaciğerden kana çok büyük miktarda asetoasetik asit ve diğer keton cisimleri boşaldığından kandaki asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit konsantrasyonu bazen normalin 20 katına çıkar, böylece Bölüm 31'de açıklandığı gibi ileri derecede asidoza yol açar.

Ketozis süresince oluşan aseton uçucu bir maddedir. Soluk verirken akciğerlerden küçük miktarlarda atıldığında bu, soluğa aseton kokusu verir. Bu aseton kokusu, ketozis tanısının bir kriteri olarak sıklıkla kullanılır.

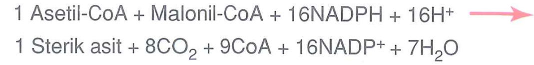
Yağ Oranı Yüksek Diyete Uyum. Karbonhidrat diyetinden hemen hemen tamamen yağlı bir diyete yavaşça geçerken, kişinin vücudu, her zamankinden çok daha fazla asetoasetik asit kullanımına adapte olur ve normal olarak ketozis gelişmez. Örneğin bazen tamamen yağ diyeti ile beslenen Eskimolarda ketozis görülmez. Şüphesiz olarak, bazı faktörlerin hücrelerdeki asetoasetik asit metabolizmasını hızlandırdığı kabul edilmektedir, ancak bunlardan hiçbiri net değildir. Normal olarak bütün enerjilerini glikozdan sağlayan beyin hücreleri bile birkaç hafta sonra enerjilerinin %50-75'ini yağdan sağlayabilirler.

Aşama 1:



Aşama 2:

1 Asetil-CoA + Malonil-CoA + 16NADPH + $16H^+$ →
1 Sterik asit + $8CO_2$ + 9CoA + $16NADP^+$ + $7H_2O$



Şekil 69-3. Yağ asitlerinin sentezi.

Karbonhidratlardan Trigliseritlerin Sentezi

Vücuda fazla miktarda karbonhidrat alındığında ya enerji için hemen kullanılır ya da glikojen halinde depo edilir, fazlası da hızla trigliseritlere çevrilerek yağ dokusunda depolanır.

İnsanda trigliserit sentezi büyük ölçüde karaciğerde, küçük miktarda da yağ dokusunda gerçekleşir. Karaciğerde oluşan trigliseritler, depolandığı yer olan yağ dokusuna büyük oranda VLDL ile taşınırlar.

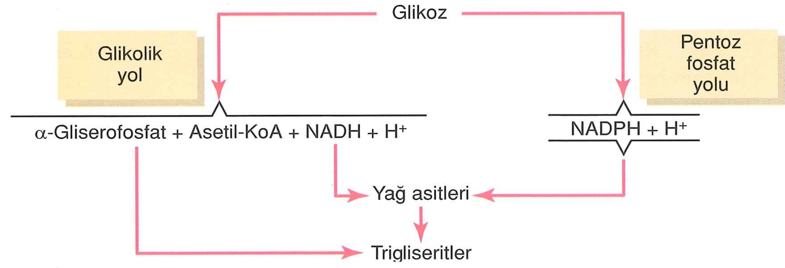
Asetil-CoA'nın Yağ Asitlerine Dönüşümü. Trigliseritlerin sentezinde ilk aşama, karbonhidratların asetil CoA'ya dönüşümüdür. Bölüm 68'de açıklandığı gibi, bu, glikolitik sistem ile glikozun normal olarak yıkılması sırasında oluşur. Yağ asitleri gerçekte asetik asidin büyük polimerleri olduğundan asetil-CoA'nın yağ asitlerine nasıl dönüştüğünü anlamak kolaydır. Bununla birlikte, yağ asitlerinin asetil-CoA'dan sentezi basitçe daha önce tanımlanan oksidatif yıkılmanın tersine dönüşü ile sağlanamaz. Onun yerine **Şekil 69-3**'de gösterildiği gibi iki aşamalı olarak, başlıca malonil-CoA ve NADPH'ın temel ara ürünler olduğu bir polimerizasyon süreciyle gerçekleşir.

Yağ Asitlerinin α-Gliserofosfatla Birleşerek Trigliseritleri Oluşturması

Sentezlenen yağ asitleri zincirleri 14-18 karbon atomu içerecek kadar büyüdüklerinde trigliseritleri oluşturmak üzere gliserolle birleşirler. Bu dönüşümü sağlayan enzimler, yağ asitleri zincirlerinin 14 karbonlu ya da daha fazla karbonlu oluşuna göre özgüllük gösterirler. Bu faktör vücutta depo edilen trigliseritlerin fiziksel kalitesini kontrol eder.

Şekil 69-4'te gösterildiği gibi, trigliseridin gliserol kısmı, glikoz yıkılmasının glikolitik yolunda oluşan bir diğer ürün olan α-gliserofosfattan sağlanır. Bu mekanizma Bölüm 68'de tartışılmıştır.

Karbonhidratların Yağa Çevrilmesinde Verim. Trigliserit sentezi sırasında, glikoz enerjisinin sadece yaklaşık yüzde 15'i ısı şeklinde kaybolur, geri kalan yüzde 85'i depolanan trigliseritlere aktarılır.



Şekil 69-4. Glikozdan trigliseritlerin sentezini gösteren genel şema.

Yağ Sentezi ve Depolanmasının Önemi. Karbonhidratlardan yağ sentezi özellikle iki bakımdan önemlidir:

1. Vücudun çeşitli hücrelerinin karbonhidratları glikojen şeklinde depolama yetenekleri genellikle zayıftır. Karaciğer, iskelet kasları ve öteki bütün dokular birlikte olsalar bile birkaç yüz gramdan fazla glikojen depolayamazlar. Buna karşın vücutta kilolarca yağ depo edilebilir. Böylece yağ sentezi, enerjinin karbonhidratlarla (ve proteinler) alınan enerjinin fazlasının, daha sonra kullanılmak üzere depo edilmesini sağlar. Gerçekten de orta yapıda bir kişi karbonhidratlara göre 150 kat daha fazla enerjiyi yağ şeklinde depo edebilir.
2. Bir gram yağdaki enerji, bir gram glikojenin enerjisinin yaklaşık 2,5 katıdır. Böylece belirli bir ağırlık artmasıyla bir kişi yağ şeklinde, karbonhidrat şekline göre çok daha fazla enerji depo edebilir. Bu olay, yaşamları yüksek hareket yeteneğine sahip hayvanlar için son derece önemlidir.

İnsülin Yokluğunda Karbonhidratlardan Yağ Sentezi Yetersizliği. Yetersiz insülin varlığında, ciddi diyabetes mellitus meydana geldiği için, aşağıdaki nedenlerden dolayı yağlar çok az miktarda sentezlenir: İlk olarak insülin bulunmadığı zaman glikoz; yağ ve karaciğer hücrelerine yeteri kadar giremeyeceğinden, yağ sentezi için glikozdan sağlanacak asetil-CoA ve NADPH da azalır. İkinci olarak yağ hücrelerindeki glikozun eksikliği α-gliserofosfatı da azaltarak dokularda trigliserit yapımını zorlaştırır.

Proteinlerden Trigliseritlerin Sentezi

Bölüm 70'te tartışıldığı gibi, birçok amino asit asetil-CoA'ya çevrilebilir. Daha sonra asetil-CoA trigliseritlere sentezlenebilir. Böylece insanların diyetle dokuların kullanabileceğinden daha fazla protein aldıklarında, fazlası yağ halinde depolanır.

Trigliseritlerden Enerji Serbestlenmesinin Düzenlenmesi

Fazla Miktarda Karbonhidrat Bulunduğunda Enerji İçin Yağlar Yerine Karbonhidratlar Tercih Edilir. Vücutta fazla miktarda karbonhidrat bulunduğu zaman enerji için trigliseritler yerine karbonhidratlar kullanılır. Karbonhidratların bu "yağ koruyucu" etkisinin birçok nedenleri vardır. En önemlilerinden biri şudur: yağ dokusu hücrelerindeki yağlar, depolanan trigliseritler ve az miktarda da serbest yağ asitleri olmak üzere başlıca iki şekilde bulunur. Bunlar birbiriyle dengededirler. *α-gliserofosfat* fazla miktarda olduğunda (fazla miktarda karbonhidrat bulunduğunda) serbest yağ asitleriyle trigliseritleri oluşturmak üzere bağlanır. Sonuç olarak, serbest yağ asitleriyle trigliseritler arasındaki denge, depo trigliseritlere doğru kayar. Bunun sonucunda, enerji için yağ asitlerinin çok az miktarı kullanılır. Ayrıca α-gliserofosfat glikoz metabolizmasının önemli bir ürünü olduğundan, fazla miktarda glikozun bulunması yağ asitlerinin enerji için kullanılmasını otomatik olarak baskılar.

İkinci olarak, karbonhidrat fazla miktarda bulunduğunda, yağ asitlerinin sentezi yıkımlarından daha hızlı olur. Bu etki kısmen, karbonhidratlardan fazla miktarda asetil-CoA oluşumuna ve yağ dokusundaki serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarının düşüklüğüne bağlıdır. Böylece asetil-CoA'nın yağ asitlerine dönüşümü için uygun koşullar yaratılmış olur.

Karbonhidratların yağa dönüşümünü hızlandıran daha da önemli bir faktör vardır: Yağ asitlerinin sentezinde ilk ve aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak, asetil-CoA'nın karboksilasyonu ile malonil-CoA oluşumudur. Bu reaksiyonun hızı primer olarak *asetil-CoA karboksilaz* enzimi ile kontrol edilir ve bu enzimin aktivitesi sitrik asit döngüsünün ara maddeleri ile hızlanır. Fazla miktarda karbonhidrat kullanıldığında, bu ara maddeler artar ve yağ asitlerinin sentezi de artar.

Böylece diyette karbonhidratların fazla miktarda bulunması sadece yağ koruyucu etki göstermez, aynı zamanda yağ depolarını da çoğaltır. Gerçekten de, enerji için kullanılmayan veya vücudun küçük glikojen depolarında depolanan karbonhidratların fazlası yağa çevrilerek depolanır.

Karbonhidratların Yokluğunda Enerji İçin Yağ Kullanımının Hızlanması. Karbonhidratların yokluğu halinde, karbonhidratların bütün yağ koruyucu etkileri kaybolur ve olaylar tersine döner. Denge ters yöne kayar, yağ hücrelerinden yağlar mobilize olur ve enerji için karbonhidratların yerine kullanılır.

Yağ dokusundan hızlı yağ asidi mobilizasyonunu sağlamada birçok hormonal değişiklikler de önem taşır. Bunlar arasında en önemlisi, karbonhidrat yokluğunda pankreastan insülin salgılanmasındaki belirgin azalmadır. Bu, yalnız dokularda glikoz kullanım hızını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda yağ depolanmasını da azaltarak dengeyi karbonhidratların kullanımı yerine yağların kullanımı yönüne kaydırır.

Yağ Kullanımının Hormonal Düzenlenmesi. Endokrin bezlerden salgılanan en az yedi hormon yağ kullanımını üzerinde önemli etkilere sahiptir. Önceki paragrafta açıklanan insülin eksikliğinin yanı sıra yağ metabolizması ile ilgili bazı önemli hormonal etkiler burada belirtilmiştir.

Yağ kullanımında oluşan belki de en dramatik artış, ağır egzersiz sırasında gözlenir. Bu durum, egzersiz sırasında hemen hemen tamamen sempatik uyarılma sonucu böbreküstü bezinin medullasından *adrenalin ve noradrenalin* salgılanmasıyla gerçekleşir. Bu iki hormon, direkt olarak yağ hücrelerinde bol miktarda bulunan *hormona duyarlı trigliserit lipazı* aktive ederler ve bu trigliseritlerin çok hızlı parçalanmasına ve yağ asitlerinin mobilizasyonuna neden olur. Bazen egzersiz yapan bir kişinin kanda serbest yağ asidi konsantrasyonu sekiz kat kadar artar ve bu yağ asitlerinin kaslarda enerji için kullanımı da aynı oranda artar. Sempatik sinir sistemini aktive eden başka tipteki stresler de yağ asidi mobilizasyonunu ve kullanımını benzer yoldan artırırlar.

Stres aynı zamanda ön hipofiz bezinden büyük miktarda *kortikotropin* serbestlenmesine yol açar. Bu da, böbreküstü korteksinde büyük miktarda *glikokortikoid* salgılamasına neden olur. Hem kortikotropin hem de glikokortikoidler ya adrenalin ve noradrenalinle aktive olan hormona duyarlı trigliserit lipazı ya da benzeri bir lipazı aktive ederler. Kortikotropin ve glikokortikoidler bir endokrin hastalık olan Cushing Sendromunda olduğu gibi uzun süre fazla miktarda salgılanırsa, yağlar çoğu kez ketozis yaratacak kadar fazla mobilize olurlar. Bu nedenle, kortikotropin ve glikokortikoidlerin *ketojenik etkiye* sahip oldukları söylenir. Büyüme hormonu da, hormona duyarlı lipazın aktivasyonunda kortikotropin ve glikokortikoidlere benzer etkiye sahipse de bu etki daha zayıftır. Bu nedenle büyüme hormonunun hafif bir ketojenik etkisi vardır.

Tiroit hormonunun, vücutta etkilediği tüm hücrelerde enerji metabolizmasını arttırması nedeniyle yağın hızlı mobilizasyonunu sağladığına inanılmaktadır. Asetil-CoA ile hem karbonhidrat hem de yağ metabolizmasının diğer ara ürünlerinin hücrelerde azalması da yağların mobilizasyonuna yol açabilir.

Metabolizma üzerinde farklı hormonların etkileri, her hormon ile ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Şişmanlık (Obezite)-Aşırı Yağ Birikimi

Şişmanlık, vücutta aşırı yağ birikimi anlamına gelir. Bu konu, dengeli beslenme ile ilgili olarak Bölüm 72'de ayrıntılı şekilde tartışılacaktır. Kısaca şişmanlık vücutta enerji için kullanılabilecek olandan daha fazla besin tüketilmesi nedeniyle olmaktadır. Yağ, karbonhidrat ya da proteinlerden oluşan fazla besin, daha sonra enerji olarak kullanılmak üzere yağ dokusunda tamamen yağ olarak depo edilir.

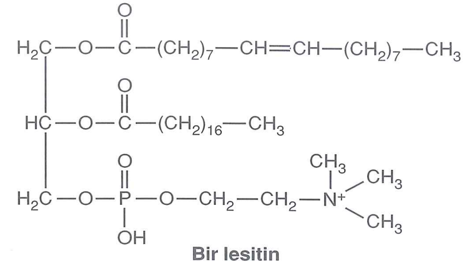
Bazı kemirgen türlerinde *kalıtsal şişmanlık* oluştuğu bulunmuştur. Bunlardan en az birinde yağların sentez ve depolanması normal olduğu halde, doku lipazı yoluyla yağ dokusundan yağ mobilizasyonunun etkin olmadığı gözlenmiştir. Böyle tek yönlü süreç, yağ dokularını ilerleyici olarak artırır, ciddi bir şişmanlığa yol açar. Enerji harcaması ya da enerji depolama değişikliğini kontrol eden beyin beslenme merkezleri veya yollarını etkileyen birçok genetik faktör de insanlarda kalıtsal obezite nedeni olabilir.

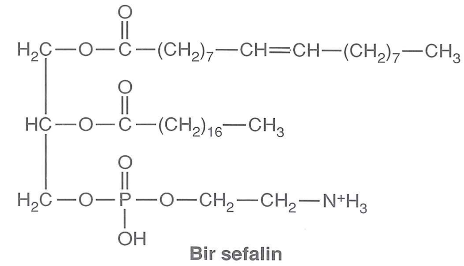
Fosfolipitler ve Kolesterol

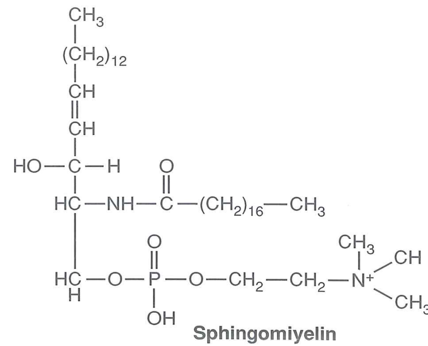
Fosfolipitler

Vücut fosfolipitlerinin başlıca tipleri, kendine özgü kimyasal formülleri **Şekil 69-5**'te görülen *lesitin, sefalin ve sfingomiyelindir*. Fosfolipitler daima bir ya da daha çok yağ asidi molekülü, bir fosforik asit kökü ile genellikle bir azotlu baz içerirler. Fosfolipitlerin kimyasal yapılarında bazı değişiklikler olmasına rağmen, fiziksel özellikleri benzerdir. Çünkü hepsi de lipitlerde erirler, lipoproteinlerle taşınırlar, hücre ve hücre içi zarlarda olduğu gibi farklı yapısal amaçlar için tüm vücutta kullanılırlar.

Fosfolipitlerin Oluşumu. Bazı hücreler çok miktarda fosfolipit yapımı için özel bir yeteneğe sahip olmalarına







Şekil 69-5. Tipik fosfolipitler.

rağmen, fosfolipitler bütün vücut hücrelerinde sentezlenirler. Muhtemelen fosfolipitlerin yüzde 90'ı karaciğer hücrelerinde yapılır. Ayrıca, lipit emilimi sırasında bağırsak epitel hücrelerinde de önemli miktarda yapılırlar.

Fosfolipit oluşum hızı bir ölçüde yağ metabolizmasını kontrol eden faktörlerce denetlenir. Karaciğerde trigliseritler biriktiği zaman fosfolipit oluşum hızı da artar. Ayrıca, bazı fosfolipitlerin oluşumu için özgül kimyasal maddelere gerek vardır. Örneğin, lesitin oluşumu için vücutta sentez edilen ya da besinlerle alınan *kolin* gerekir. Çünkü, lesitin molekülündeki azotlu baz kolindir. Bazı sefalinlerin oluşumu için de *inozitol* gereklidir.

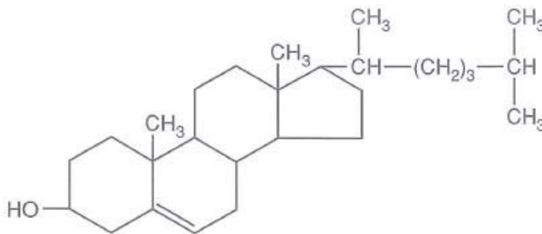
Fosfolipitlerin Özgül Kullanımı. Fosfolipitlerin bazı fonksiyonları şunlardır:

1. Fosfolipitler, kandaki lipoproteinlerin önemli bileşenleridir ve çoğunun oluşumu ve işlevi için gereklidirler. Yokluklarında kolesterol ve diğer lipitlerin taşınmasında ciddi bozukluklar ortaya çıkabilir.
2. Pıhtılaşma olayını başlatan tromboplastin önemli ölçüde sefalinlerden oluşmuştur.
3. Sinir sisteminde büyük miktarlarda sfingomiyelin bulunur. Sinir liflerinin etrafındaki miyelin kılıfında yalıtkanlık görevi yapar.
4. Fosfolipitler, dokulardaki farklı kimyasal reaksiyonlarda gerektiğinde fosfat köklerini verirler.
5. Fosfolipitlerin belki de en önemli fonksiyonlarından biri, vücuttaki bütün hücrelerde yapı elemanlarının -başlıca hücre zarlarının- oluşumuna katkıda bulunmalarıdır. Bu işlev, kolesterolün benzer fonksiyonu ile ilişki olarak bu bölümde ileride tartışılacaktır.

Kolesterol

Formülü **Şekil 69-6**'da gösterilen kolesterol, tüm insan besinlerinde vardır ve gastrointestinal kanaldan, bağırsak lenfine yavaş bir şekilde emilir. Yağda yüksek eriyebilirlik gösterdiği halde suda az erir. Yağ asitleriyle ester oluşturma yeteneğine sahiptir. Gerçekten de plazma lipoproteinlerinde bulunan kolesterolün yaklaşık yüzde 70'i kolesterol esterleri şeklindedir.

Kolesterol Oluşumu. Her gün sindirim sisteminden alınan *ekzojen kolesterol* olarak isimlendirilen kolesterolden başka, vücut hücrelerinde de daha büyük miktarda *endojen kolesterol* oluşur. Aslında dolaşımdaki plazma lipoproteinleri içinde bulunan endojen kolesterolün hemen hepsi karaciğerde yapılırsa da, vücuttaki bütün öteki



Şekil 69-6. Kolesterol.

hücreler de en azından bir miktar kolesterol yaparlar. Çünkü bütün hücrelerdeki zarlı yapıların çoğu kısmen bu maddeden oluşmaktadır.

Kolesterolün ana yapısı bir sterol çekirdeğidir. Bu, birçok asetil-CoA moleküllerinden sentez edilir. Buna karşılık, sterol çekirdeği çeşitli yan zincirler yardımıyla (1) kolesterol, (2) karaciğerde yapılan safra asitlerinin yapısındaki kolik asit ve (3) adrenal korteks, ovaryumlar ve testislerden salgılanan birçok önemli steroid hormonlar (bu hormonlar daha sonraki bölümlerde tartışılacaktır) gibi birçok bileşikler oluşturabilir.

Plazma Kolesterol Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler—Vücut Kolesterolünün Geribildirim Kontrolü. Plazma kolesterol konsantrasyonunu etkileyen önemli etkenler arasında şunlar sayılabilir:

1. *Hergün besinlerle alınan kolesterol miktar*ındaki artış plazma konsantrasyonunu hafifçe yükseltir. Ancak, kolesterol yiyeceklerle alındığında yükselen kolesterol konsantrasyonu, kolesterolün endojen sentezi için en temel enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktazı baskılayarak plazma kolesterol konsantrasyonunun aşırı artışını önlemek için intrensek geribildirim kontrol sistemi oluşturur. Sonuç olarak, kişilerin cevaplarının belirgin şekilde farklı olmasına rağmen, diyetteki kolesterol miktarının değişimiyle plazma kolesterol konsantrasyonu genellikle yüzde ±15'ten fazla değişmez.
2. *Yüksek derecede doymuş yağlardan* oluşan bir diyet özellikle aşırı kilo alımı ve şişmanlıkla ilişkili olarak kandaki kolesterol konsantrasyonunu yüzde 15-25 kadar yükseltir. Bu, karaciğerdeki yağ deposunun artması ile sonuçlanır ve daha sonra karaciğer hücrelerine kolesterol yapımı için bol miktarda asetil-CoA temin eder. Bu nedenle, kandaki kolesterol konsantrasyonunu azaltmak için diyetteki kolesterol konsantrasyonu kadar, doymuş yağ konsantrasyonunu da azaltmak önemlidir.
3. Yüksek düzeyde *doymamış yağ asitlerini* içeren yağ alınması, genellikle kan kolesterol düzeyini hafif ya da orta derecede düşürür. Günümüzde bu gözlem diyet uygulamalarının temelini oluşturduğu halde, bu etkinin mekanizması bilinmemektedir.
4. *İnsülin ya da tiroit hormonu eksikliği* kanda kolesterol düzeyini yükseltirken, buna karşın tiroit hormonu artışı konsantrasyonunu düşürür. Bu etkiler olasılıkla lipitlerin metabolizmasından sorumlu özgül enzimlerin aktivasyon derecesindeki değişimlere bağlıdır.
5. Kolesterol metabolizmasının *genetik bozuklukları* büyük ölçüde plazma kolesterol düzeyini arttırabilir. Örneğin, LDL reseptörünün gen mutasyonu, karaciğerin kolesterolden zengin LDL'nin yeterince plazmadan temizlemesini engeller. Sonra da anlatılacağı gibi, bu da karaciğerin aşırı miktarda kolesterol üretmesine neden olur. LDL reseptörlerinin bir bölümünün de bağlandığı *apolipoprotein B*'yi kodlayan genin mutasyonu da karaciğer tarafından aşırı miktarda kolesterol üretimine sebep olur.

Vücutta Kolesterolün Özgül Kullanımı. Vücutta, zarlar dışında kolesterol en çok karaciğerde kolik asit sentezi için kullanılır. Kolesterolün yüzde 80 kadarı kolik aside çevrilmektedir. Bölüm 71'de açıklandığı gibi, bu da öteki maddelerle birleşerek yağların sindirimini ve absorpsiyonunu hızlandıran safra tuzlarını oluşturur.

Küçük miktarda kolesterol (1) böbreküstü bezinde *adrenokortikal hormonların* yapımında, (2) ovaryumlarda *progesteron ve östrojen* yapımında ve (3) testislerde *testosteron* yapımında kullanılır. Bu bezler, endokrinoloji ile ilgili bölümlerde görüleceği gibi, kendi sterollerinin sentezini de yaparak hormonlarını oluşturmaktadırlar.

Büyük miktarda kolesterol derinin korneum tabakasına çökelmiştir. Böylece öteki lipitlerle birlikte suda eriyen maddelerin emilimine ve birçok kimyasal maddelerin etkisine karşı derinin direncini artırır. Çünkü, kolesterol ve diğer lipitler vücuda kolaylıkla girebilen asit ve çeşitli çözücü maddelere karşı yüksek derecede dayanıklılık gösterirler. Bu lipitler, aynı zamanda deriden suyun buharlaşmasını da önlerler. Normalde, günde 300-400 ml olan buharlaşma, bu korunma olmazsa (deri kaybı olan yanıklı hastalardaki gibi) 5-10 litreye yükselebilir.

Fosfolipitler ve Kolesterolün Hücrelerdeki Özellikle Zarlardaki Yapısal İşlevleri

Fosfolipitlerin ve kolesterolün yukarıda sayılan kullanılma şekilleri, bütün vücut hücrelerinde özelleşmiş yapıların, özellikle zarların oluşumundaki önemi yanında küçük kalır. Bölüm 2'de tüm vücut hücrelerinde, hem hücre zarı hem de bütün hücre içi organellerin zarlarında büyük miktarda fosfolipit ve kolesterolün bulunduğuna işaret edilmişti. Hücre zarlarının akışkanlığını belirleme yönünden zardaki kolesterolün fosfolipitlere oranının özel bir önem taşıdığı da bilinmektedir.

Zarların oluşabilmesi için suda çözünmeyen maddelerin kullanılması gerekir. Genel olarak, vücutta suda erimeyen maddeler (kemiğin inorganik maddeleri dışında) sadece lipitler ve bazı proteinlerdir. Böylece, bütün vücutta hücrelerin fiziksel bütünlüğü başlıca fosfolipitler, kolesterol ve bazı suda erimeyen proteinlerle sağlanır. Fosfolipitler üzerindeki polar yükler, membranlar ile çevrelerindeki sıvılar arasındaki yüzeyler arasında gerilimi de azaltırlar.

Hücrelerin yapısal elemanlarının oluşumunda fosfolipitler ve kolesterolün önemini gösteren bir başka gerçek, karaciğer dışındaki hücrelerde bu maddelerin dönüşüm hızlarının yavaş olmasıdır (dönüşüm hızı aylar veya yıllar boyu sürer). Örneğin beyin hücrelerinde bellek süreçleriyle ilişkili işlevleri, daha çok haraplanamaz fiziksel niteliklerine bağlıdır.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin duvarlarının iç yüzeyinde gelişen *ateromatöz plaklar* adı verilen yağlı lezyonlar oluşturan bir hastalıktır. Tersine, *arteriyosklerozis* ise her çaptaki kan damarlarında kalınlaşma ve sertleşmeyi ifade eden genel bir terimdir.

Kan damarlarında çok erken belirlenebilen bir anormallik; daha sonra ateroskleroza dönüşen damar endoteli hasarıdır. Bu hasar, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin sayısını artırır ve makromoleküllerin, trombositlerin ve monositlerin damar endoteline adezyonunu önlemeye yardım eden nitrik oksidi ve başka molekülleri salgılama yeteneğini azaltır. Damar endotelinde hasar olduktan sonra, dolaşımdaki monositler ve lipitler (çoğu düşük dansiteli lipoproteinler) hasarlı yerde (**Şekil 69-7*A***) toplanmaya başlar. Monositler endoteli geçerek damar intimasına girer ve sonra biriken lipoproteinleri sindirecek ve oksitleyecek köpük görünümlü makrofajları oluşturmak üzere farklılaşırlar. Sonra, bu makrofaj köpük hücreleri kan damarlarına çökelir ve görülebilen bir yağ tabakası oluşturur.

Zamanla yağ tabakaları büyüyüp kaynaşırlar. Bunu çevreleyen fibroz doku ve düz kas dokuları giderek büyük plaklar oluşturmak üzere çoğalırlar (**Şekil 69-7*B***). Ayrıca makrofajlar inflamasyona neden olan ve arter duvarı iç yüzünde düz kas ve fibroz doku çoğalmasına neden olan maddeler de salgılarlar. Hücresel çoğalma ile birlikte lipit toplanması o kadar büyük olur ki plak arter lümeni içine doğru uzar ve kan akımını büyük oranda azaltır, hatta bazen damar tamamen kapanabilir. Tıkanma olmadığı halde plaktaki fibroblastlar çok büyük oranda sıkı bir bağ dokusu haline gelir ve skleroz (fibrozis) gelişir. Bu skleroz bazen çok artarak arterleri sertleştirir. Daha sonra, kolesterol ve öteki lipitlerin üzerine kalsiyum tuzları çöker ve arterleri sert tüpler haline getiren kireçlenmeler oluşur. Hastalığın bu son iki evresine basitçe "arterlerin sertleşmesi" adı verilir.

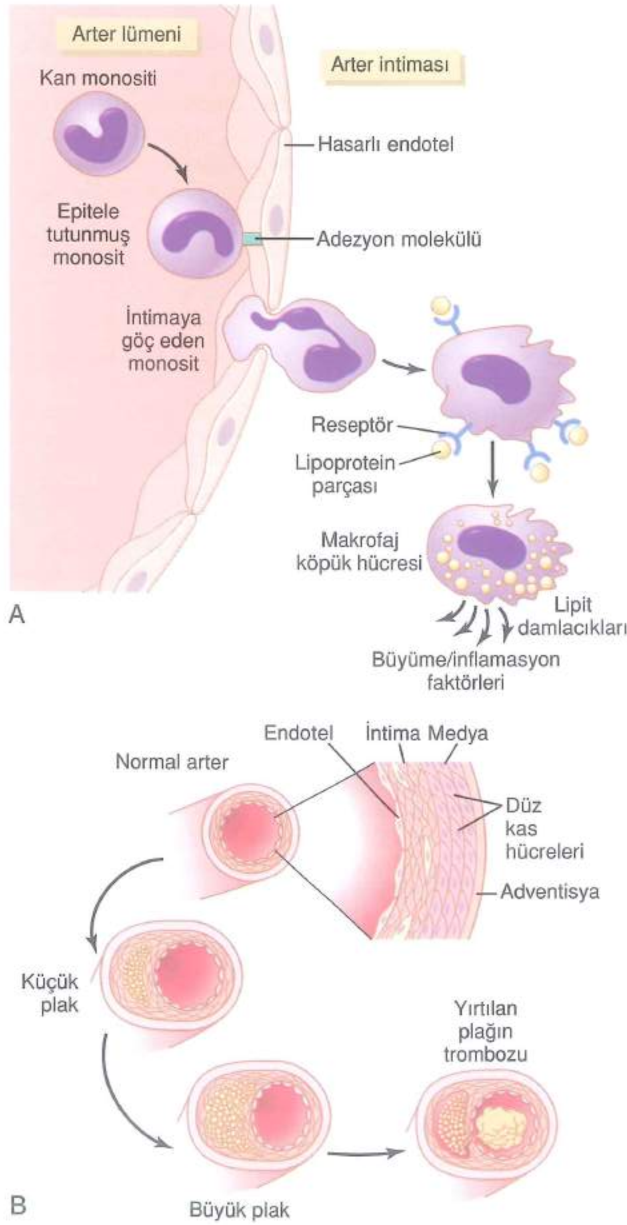
Aterosklerotik arterler genişleyebilme yeteneklerini büyük ölçüde kaybederler ve duvarlarındaki dejeneratif alanlar nedeniyle de kolayca yırtılabilirler. Ateromatöz plaklar çok defa kan akımına doğru çıkıntılar yaparlar. Ayrıca yüzeyleri pürtüklü olduğundan kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırarak trombus ya da emboli oluşumuna yol açarlar (Bölüm 37'ya bkz.), böylece, arterde tüm kan akımı aniden engellenir.

Birleşik Amerika ve Avrupa'da tüm ölümlerin neredeyse yarısı damar hastalığı nedeniyledir. Bu ölümlerin yaklaşık üçte ikisi, bir veya daha fazla koroner arterin trombozundan kaynaklanır. Geri kalan üçte biri ise özellikle beyinde (inmeye neden olur), aynı zamanda böbrekler, karaciğer, gastrointestinal kanal, ekstremiteler gibi vücuttaki öteki organların damarlarında oluşan tromboz veya kanamalar nedeniyle olur.

Aterosklerozda Kolesterol ve Lipoproteinlerin Rolleri

Artmış Düşük Dansiteli Lipoproteinler. Ateroskleroz oluşumunda en önemli etken, kolesterolün düşük dansiteli lipoproteinler şeklinde kanda yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Yüksek kolesterollü düşük dansiteli bu lipoproteinlerin plazma konsantrasyonu günlük diyetle alınan yüksek derecede doymuş yağ miktarı; obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi bazı etkenlerle artar. Daha az olarak da, fazla kolesterolü gıda ile almak da düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma düzeylerini yükseltebilir.

Ailevi Hiperkolesterolemi. Vücudun hücre zarları yüzeylerinde, düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin



Şekil 69-7. Aterosklerotik plak gelişimi. **A,** bir arterin hasarlı endotel hücresindeki adezyon molekülüne bir monositin tutunması. Sonra monosit endoteli geçerek arter duvarı intimasına göç eder ve makrofaja dönüşür. Daha sonra makrofaj lipoproteinleri sindirip oksitleyerek bir makrofaj köpük hücresine dönüşür. Köpük hücreleri intima tabakası inflamasyonu ve gelişimine neden olan maddeler salgılar. **B,** makrofajların daha da birikimi ve intima gelişimi plakların daha da büyümesine ve lipitlerin birikmesine neden olur. Sonuç olarak plak damarı tıkayarak ya da parçalayarak arterdeki kanın koagulasyonuna ve trombus oluşmasına yol açar. (Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:2002'den değiştirilerek alınmıştır.)

yapımı ile ilgili genlerin bozukluğu ile oluşan bir hastalıktır. Bu reseptörlerin eksikliğinde, karaciğer hem orta hem de düşük dansiteli lipoproteinleri geri ememez. Karaciğer hücrelerine kolesterolün normal şekilde dönememesi sonucu, karaciğer hücrelerinde yeni kolesterol yapım gücü artar ve aşırı plazma kolesterolünün geribildirimle baskılanması cevapsız kalır. Sonuç olarak, karaciğerden plazmaya serbestlenen çok düşük dansiteli lipoproteinlerin miktarı büyük ölçüde artar.

Ailevi hiperkolesterolemili hastada kan kolesterol konsantrasyonu normal düzeyin dört ile altı katı olan 600-1000 mg/dl olabilir. Bu hastaların çoğu, vücutlarındaki damarlarda yaygın ateroskleroz veya miyokard enfarktüsü nedeniyle 20 yaşından önce ölür.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi oldukça yaygındır ve yaklaşık 500 kişide bir görülür. Homozigot mutasyonlar sonucu oluşan bu hastalığın daha ağır formu çok nadirdir ve ortalama olarak her bir milyon doğumdan sadece birinde meydana gelir.

Aterosklerozu Önlemede Yüksek Dansiteli Lipoproteinlerin Rolü. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin işlevi hakkında bilinenler, düşük dansiteli lipoproteinlerin fonksiyonu ile karşılaştırıldığında çok daha azdır. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin arter duvarlarında toplanmaya başlayan kolesterol kristallerini absorbe edebildikleri düşünülmektedir. Hayvan deneyleri ile, HDL'nin kan damarlarında inflamasyonu engelleyerek ve oksidatif stresi azaltarak ateroskleroze karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Bu mekanizma olsun veya olmasın gerçek epidemiyolojik çalışmalar; yüksek dansiteli lipoproteinlerin gerçekten ateroskleroz gelişimine karşı korunmaya yardım ettiği göstermektedir. mektedirler. Düşük dansiteli lipoproteinlere *oranla* yüksek dansiteli lipoproteinleri fazla olan kişilerde ateroskleroz gelişimi olasılığı önemli derecede azalır. Oysa HDL düzeylerini ilaçlarla artırmak için yapılan klinik çalışmaların kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada başarısız olduğunu göstermiştir. Bu çelişkili sonuçlar, HDL'nin aterosklerozu hangi temel mekanizmalar ile etkilediğini gösteren ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Ateroskleroza Neden Olan Diğer Temel Risk Etkenleri

Kolesterol ve lipoproteinleri tamamen normal düzeyde olan insanlarda da bazen ateroskleroz gelişebilir. Aterosklerozu kolaylaştırdığı bilinen bazı faktörler (1) fiziksel hareketsizlik ve şişmanlık, (2) diyabetes mellitus, (3) hipertansiyon, (4) hiperlipidemi ve (5) sigara içmektir.

Örneğin hipertansiyon, aterosklerotik koroner arter hastalığı riskini en az iki kat artırır. Aynı şekilde diyabetes mellituslu bir kişide koroner arter hastalığı gelişme riski ortalama iki kattan daha fazladır. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus birlikte olduğunda, koroner arter hastalığı riski sekiz kattan daha fazla artar. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi birlikte olduğunda aterosklerotik koroner arter hastalığı riski hemen hemen 30 kat artar. Bu da, söz konusu etkenlerin sinerjik şekilde etkileşerek ateroskleroz geliştirme riskini artırdığını gösterir. Birçok aşırı kilolu ve şişman hastada, bu üç risk faktörü birlikte ortaya çıkarak arteroskleroz riskini önemli ölçüde artırır. Bu da kalp krizine, inmeye ve böbrek hastalığına yol açabilir.

Genç ve orta yaşlı erkeklerde ateroskleroz gelişimi aynı yaştaki kadınlarla karşılaştırıldığında daha yaygın olduğu

görülür, buna dayanarak erkek seks hormonlarının aterojenik ya da tersine dişi seks hormonlarının koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir.

Bu etkenlerin bazıları plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinlerin konsantrasyonunu artırarak ateroskleroza yol açar. Hipertansiyon gibi diğerleri de damar endotelinde hasara ve damar dokusunda kolesterol birikmesini kolaylaştıran diğer değişimlere yol açarak ateroskleroza neden olur.

Aterosklerozun karmaşıklığına ek olarak deneysel çalışmalar demirin kan düzeyinin fazlalığının damar duvarlarına zarar veren serbest radikallerin oluşumuyla ateroskleroza neden olduğunu öne sürmektedir. İnsanların yaklaşık dörtte birinde apoprotein (a) adı verilen özel bir düşük dansiteli lipoprotein (a) bulunur. Bu lipoprotein, ateroskleroz sıklığını iki kat artırmaktadır. Bu aterojenik etkilerin mekanizması hala araştırılmaktadır.

Aterosklerozun Önlenmesi

Aterosklerozun gelişmesine ve ciddi vasküler hastalığa dönüşmesine karşı korunmanın en önemli önlemleri şunlardır: (1) sağlıklı bir vücut ağırlığına sahip olmak, fiziksel aktivitede bulunmak ve az kolesterollü doymamış yağ içeren besin yemek; (2) sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite yaparak hipertansiyonu önlemek ya da hipertansiyon gelişmişse antihipertansif ilaçlarla kan basıncını etkin şekilde kontrol etmek; (3) diyabet gelişmişse insülin tedavisi ya da diğer ilaçlarla kan glikozunu etkin şekilde kontrol etmek; ve (4) sigara kullanımından kaçınmak.

Plazma lipitlerini ve kolesterolü düşüren bazı ilaç tedavilerinin aterosklerozu önlemede değerli olduğu ortaya konulmuştur. Karaciğerde yapılan kolesterolün çoğu safra asidine dönüşür ve bu şekilde duodenuma salgılanır. Daha sonra bu safra asidinin yüzde 90'ından fazlası ince barsağın terminal ilemunda emilir ve tekrar tekrar safrada kullanılır. Böylece, gastrointestinal kanalda safra asidi ile birleşen ve safra asidinin dolaşıma dönmesini önleyen herhangi bir ilaç dolaşım kanındaki toplam safra asidi havuzunu azaltabilir. Bu, karaciğer kolesterolünün daha fazlasının yeni safra asitlerine dönüşümüne yol açar. Bu nedenle, safra asitlerini bağlayan ve sadece tahıldan yapılan kahvaltılıkların çoğunda bulunan yulaf kepeği yemek, düşük dansitedeki yeni lipoproteinlerin ve aterosklerotik plakların oluşumu yerine, yeni safra asitlerini oluşturmak için karaciğerde kolesterol miktarını artırır. Reçineler de bağırsaktaki safra asitlerini bağlamak ve dışkıyla atımı artırmak için kullanılabilir. Böylece, karaciğer tarafından sentezlenen kolesterol azalır.

Statinler olarak adlandırılan bir başka grup ilaç, kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazı yarışmalı olarak baskılar. Bu baskılama kolesterol sentezini azaltır ve karaciğerdeki düşük dansiteli lipoproteinlerin reseptörlerini artırır. Bu da genellikle düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma düzeylerinde yüzde 25-50 arasında azalmaya yol açar. Statinler vasküler inflamasyonu azaltmak gibi aterosklerozu önlemeye yardımcı olan diğer yararlı etkilere de sahip olabilir. Bu ilaçlar, plazma kolesterol düzeyleri yüksek olan hastaları tedavi etmek için şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Genelde, çalışmalar plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinlerde her 1 mg/dl'lik azalmanın, aterosklerotik kalp hastalığından ölenlerin sayısında %2'lik bir azalmaya yol açtığını göstermektedir. Bunun için, uygun önlemler kalp krizini azaltmada değerli olacaktır.

Kaynaklar

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012.

Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al: High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. Circ Res 114:205, 2014.

Frayn KN: Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. Acta Physiol (Oxf) 199:509, 2010.

Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A: Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. Physiol Rev 90:367, 2010.

Goldstein JL, Brown MS: The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:431, 2009.

Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G1, 2007.

Kersten S: Physiological regulation of lipoprotein lipase. Biochim Biophys Acta 1841:919, 2014.

Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G645, 2008.

Mineo C, Shaul PW: Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. Circ Res 111:1079, 2012.

Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC: The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism 60:1500, 2010.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. Nature 510:76, 2014.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Randolph GJ, Miller NE: Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. J Clin Invest 124:929, 2014.

Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al: Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. Circulation 128:1256, 2013.

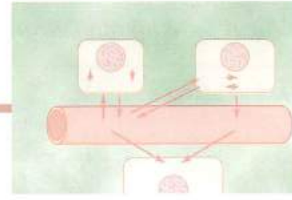
Rye KA, Barter PJ: Regulation of high-density lipoprotein metabolism. Circ Res 114:143, 2014.

Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S: The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol 63:1935, 2014.

Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al: Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. Am J Physiol Endocrinol Metab 303:E1397, 2012.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. Metabolism 62:889, 2013.



Protein Metabolizması

Vücut katı maddelerinin yaklaşık dörtte üçü proteinlerdir. Bunlar arasında, yapısal proteinler, enzimler, nükleoproteinler, oksijen taşıyan proteinler, kasılmayı sağlayan kas proteinleri ve vücut genelinde hücre içi ve dışında özgül işlevler gören diğer birçok protein tipi bulunur.

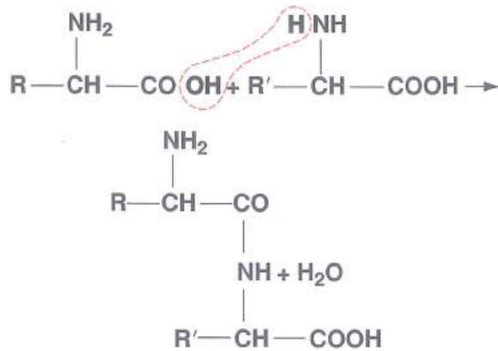
Proteinlerin farklı işlevlerini açıklayan temel kimyasal özellikleri o kadar geniştir ki bunlar, tüm biyokimya dalının büyük bir kısmını oluştururlar. Bu nedenle, buradaki tartışma protein metabolizmasının, metindeki diğer bölümlere temel oluşturacak kadar önemli birkaç özgül yönüyle sınırlandırılmıştır.

Proteinlerin Temel Özellikleri

Amino Asitler Proteinlerin Ana Bileşenleridir

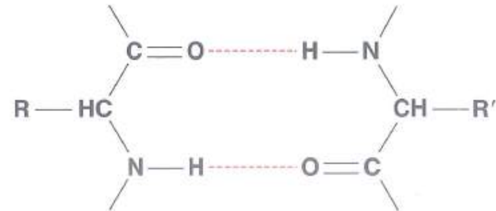
Proteinlerin asıl yapıtaşları amino asitlerdir. Bunlardan 20 tanesi vücut proteinlerinde önemli miktarlarda bulunur. **Şekil 70-1**, bu 20 amino asitin kimyasal formüllerini göstermektedir. Tümünün iki ortak özelliği vardır: Her bir amino asit, bir asidik grup (-COOH) ile birlikte moleküle genellikle amino grubu (-NH_2) şeklinde bağlanan bir azot atomuna sahiptir.

Peptit Bağları ve Peptit Zincirleri. Proteinlerdeki amino asitler, *peptit bağları* ile bağlanarak uzun zincirler oluştururlar. Bu bağlanmanın kimyasal doğası aşağıdaki reaksiyonla gösterilir:



Bu reaksiyonda, bir amino asitin amino kökündeki azotun, diğer bir amino asitin karboksil kökündeki karbon ile bağlandığına dikkat ediniz. Amino kökünden ayrılan hidrojen iyonu ile karboksil kökünden ayrılan hidroksil iyonu birleşerek bir molekül su oluşturur. Peptit bağı oluştuktan sonra yeni, daha uzun molekülde de amino kökü ile karboksil kökü zıt uçlarda bulunur. Bu köklerin her biri ilave amino asitlerle peptit zinciri oluşturmak üzere birleşebilir. Bazı karmaşık protein moleküllerinde, peptit bağları ile bağlı binlerce amino asit vardır. En küçük protein molekülünde bile genellikle, peptit bağları ile bağlı 20'den fazla amino asit bulunur. Ortalama, 400 amino asit civarındadır.

Protein Moleküllerindeki Diğer Bağlar. Bazı protein molekülleri tek bir zincirden değil, birkaç peptit zincirinden oluşur ve bu zincirler birbirlerine diğer bağlarla, sıklıkla da peptitlerin CO ve NH kökleri arasında kurulan hidrojen bağlarıyla aşağıdaki şekilde bağlanırlar:

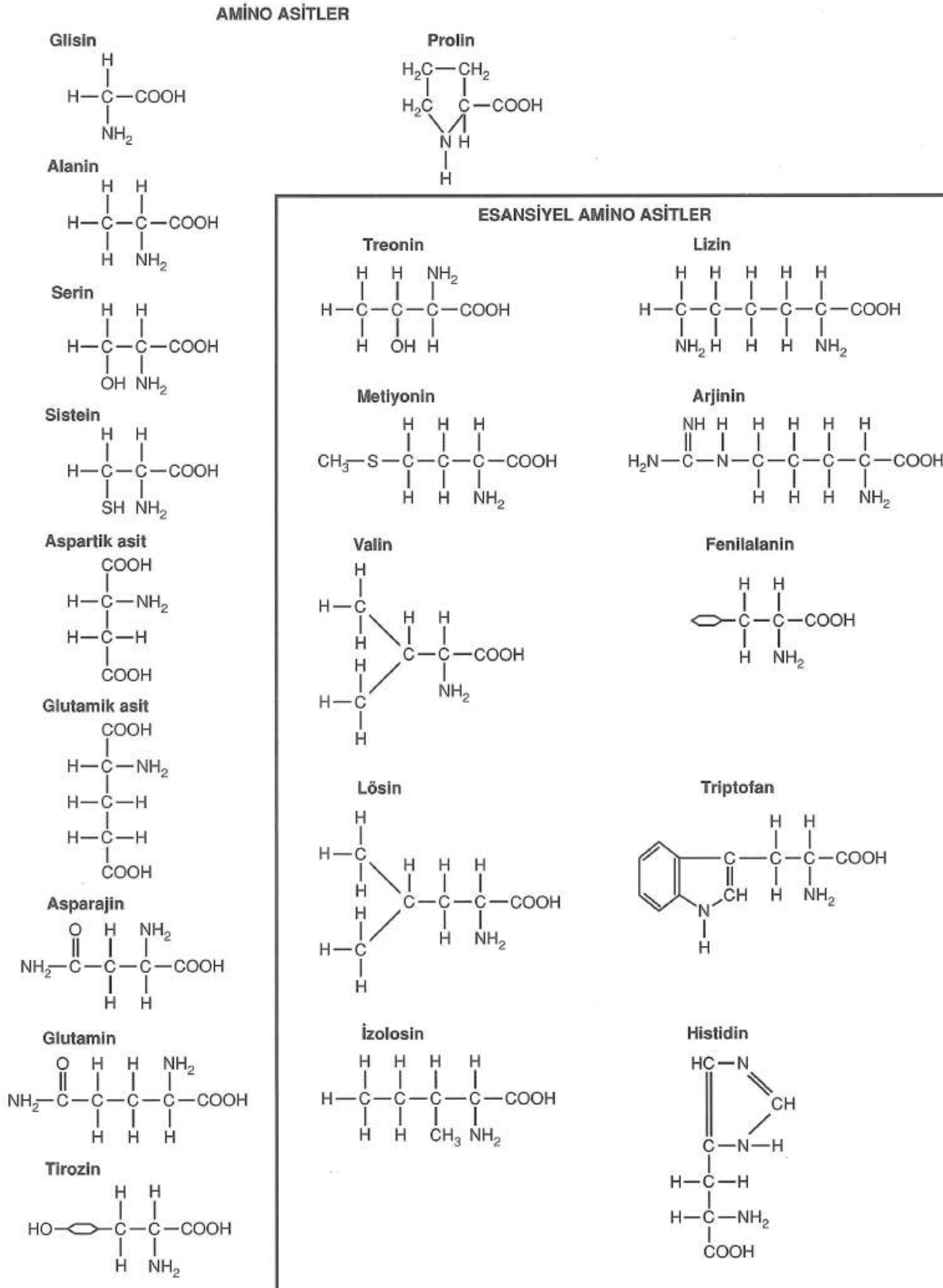


Çoğu peptit zinciri kıvrılır ya da katlanır; ardışık kıvrımlar veya katlar da yine hidrojen bağları ve diğer kuvvetlerle sıkı spiral ya da başka şekiller halinde birarada tutulur.

Amino Asitlerin Taşınması ve Depolanması

Kandaki Amino Asitler

Kanda bulunan amino asitlerin normal konsantrasyonu 35-65 mg/dl arasındadır. Bazı amino asitler diğerlerinden çok daha büyük miktarlarda bulunmasına rağmen, bu miktar 20 amino asitin her biri için ortalama 2 mg/dl'ye denk gelir. Amino asitler nispeten güçlü asitler olduklarından kanda temel olarak iyonize halde bulunurlar. İyonizasyon, NH_2 kökünden bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla sağlanır. Bunlar, kandaki negatif iyonların 2-3 miliekivalanını oluştururlar. Farklı amino asitlerin kandaki mutlak dağılımı beslenmeyle alınan proteinlerin tipine bağlıdır; fakat en azından bazı amino asitlerin konsantrasyonları farklı hücrelerde o amino aside özgü sentezle düzenlenir.



Şekil 70-1. Amino asitler. 10 esansiyel amino asit vücutta yeterli miktarlarda sentezlenemez; bu amino asitler beslenme ile dışarıdan hazır alınmak zorundadır.

Gastrointestinal Kanaldan Emilen Amino Asitlerin Akıbeti. Gastrointestinal kanalda protein sindirim ve emilim ürünlerinin hemen tamamı amino asitlerdir; polipeptitler ve bütün protein molekülleri sindirim kanalından kana nadiren geçer. Yemekten hemen sonra, kandaki amino asit konsantrasyonu yükselir fakat bu artış, iki nedenden dolayı, desilitrede birkaç miligramı genellikle geçmez: Birincisi, protein sindirimi ve emiliminin genellikle 2-3 saate uzaması nedeniyle belli bir anda amino asitlerin sadece küçük bir miktarının emilmesidir. İkincisi, kana girdikten sonra fazla amino asitlerin 5-10 dakika içinde tüm hücreler ve özellikle karaciğer tarafından alınmasıdır. Bundan dolayı, hemen hemen hiçbir zaman kanda ve doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda amino asit birikmez. Bunun yanında, amino asitlerin dönüşüm hızı o kadar yüksektir ki her saat vücudun bir bölümünden diğerine birçok gram protein, amino asit şeklinde taşınabilir.

Amino Asitlerin Hücrelere Aktif Taşınması. Tüm amino asit molekülleri hücre zarlarındaki porlardan geçemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle, önemli miktarlarda

amino asitler hücre zarlarından içeri ya da dışarı sadece taşıyıcı mekanizmaları kullanarak, kolaylaştırılmış difüzyon ya da aktif taşıma ile taşınabilir. Taşıyıcı mekanizmaların bazılarının doğası halen iyi anlaşılamamış olsa da bir kısmı Bölüm 4'te tartışılmıştır.

Amino Asitler için Böbrek Eşiği. Böbreklerde, farklı amino asitler proksimal tübül epitelinden *sekonder aktif taşıma* ile geri emilebilir. Amino asitler glomerül membranlarından böbrek tübüllerine filtre oldukları için, bu yolla glomerül filtratından uzaklaştırılarak kana geri döndürülmüş olurlar. Ancak, böbrek tübülündeki diğer aktif taşıma mekanizmalarında olduğu gibi, her bir amino asitin taşınabilme hızı bakımından bir üst sınırı vardır. Bu nedenle, belli bir amino asitin konsantrasyonu plazma ve glomerül filtratında çok yükselirse aktif olarak geri emilemeyen kısım idrarla kaybedilir.

Hücrelerde Amino Asitlerin Proteinler Halinde Depolanması

Amino asitler hücrelere girdikten sonra, hücre proteinlerini oluşturmak üzere peptit bağları ile birbirine bağlanırlar. Bu bağlanma hücrenin haberci RNA'sı ve ribozomal sistemi yönetiminde olur. Böylece, hücre içindeki amino asit konsantrasyonu genellikle düşük kalır ve hücrelerde büyük miktarda serbest amino asit depolanması görülmez; bunun yerine, esas olarak protein şeklinde depolanırlar. Ancak, bu hücre içi proteinlerinin çoğu lizozomal sindirim enzimlerinin etkisiyle tekrar amino asitlere parçalanabilir ve hücreden kan dolaşımına taşınabilirler. Çekirdeğin kromozomlarındaki proteinler, kollajen gibi yapısal proteinler ve kastaki kasılabilen proteinler bu dönüşüm olayının dışında kalan özel istisnalardır. Bu proteinler, ters yöndeki bu sindirim ve hücre dışına taşınmada belirgin olarak yer almazlar.

Vücudun bazı dokuları amino asit depolanmasına diğerlerinden daha fazla katkıda bulunur. Örneğin, amino asitleri işleyecek özel sistemlere sahip büyük bir organ olan karaciğer, hızla dönüştürülebilen proteinleri büyük miktarda depolayabilir. Bu durum, böbrekler ve bağırsak mukozası için de kısmen geçerlidir.

Plazma Amino Asit Konsantrasyonunun Düzenlenmesinin Bir Yolu Olarak Hücrelerden Amino Asit Serbestlenmesi. Plazma amino asit konsantrasyonları normal düzeylerin altına indiği zaman gerekli amino asitler, plazma desteğini yenilemek üzere hücre dışına taşınırlar. Bu sayede, her tip amino asitin plazma konsantrasyonu makul biçimde sabit bir değerde tutulur. İleride vurgulanacağı gibi, endokrin bezlerden salgılanan bazı hormonlar, doku proteinleri ve dolaşımdaki amino asitler arasındaki dengeyi değiştirebilir. Örneğin, büyüme hormonu ve insülin, doku proteinlerinin oluşumunu arttırırken, adrenokortikal glikokortikoid hormonlar plazma amino asitlerinin konsantrasyonunu arttırır.

Vücudun Farklı Bölümlerinde Proteinler Arasındaki Geri Dönüşümlü Denge. Karaciğerdeki (ve daha az miktarlarda da diğer dokulardaki) hücresel proteinlerin plazma amino asitlerinden hızla sentezlenebilmesi ve bu proteinlerin çoğunun aynı hızda parçalanarak plazmaya geri dönebilmesi mümkün olduğu için, vücudun esasen tüm hücrelerindeki labil proteinler ve plazma amino asitleri arasında sabit bir değişim ve denge bulunur. Örneğin, herhangi bir doku protein gereksinimi duyduğunda, kanda bulunan amino asitlerden yeni proteinler sentezleyebilir; kan amino asitleri de vücudun diğer hücrelerindeki ve özellikle karaciğer hücrelerindeki proteinlerin yıkımı ile yenilenir. Bu etkiler özellikle kanser hücrelerindeki protein sentezinde belirgindir. Kanser hücreleri çoğalma için amino asitleri sıklıkla büyük miktarlarda kullanır; bundan dolayı, diğer hücrelerin proteinleri belirgin olarak azalabilir.

Proteinlerin Depolanmasında Üst Sınır. Her bir tip hücrenin, depolayabileceği protein miktarı bakımından bir üst sınırı vardır. Bütün hücreler kendi sınırına ulaştıktan sonra, hala dolaşımda bulunan amino asitlerin fazlası, aşağıda tartışılacağı gibi, diğer ürünlere parçalanır ve enerji için kullanılırlar; veya yağ ya da glikojene dönüştürülerek bu şekilde depolanırlar.

Plazma Proteinlerinin İşlevsel Rolleri

Plazmada bulunan başlıca protein tipleri *albümin, globülin* ve *fibrinojen*'dir.

Albüminin başlıca işlevi, Bölüm 16'da anlatıldığı gibi, plazmada *kolloid ozmotik basıncını* sağlayarak kapillerlerden plazma kaybını önlemektir.

Globulinler plazmada belli *enzimatik işlevleri* sağlarlar; aynı derecede önemli diğer bir işlevi de, Bölüm 35'te tartışıldığı gibi, istilacı organizmalara karşı vücudun doğal ve edinilmiş *bağışıklığından* sorumlu olmalarıdır.

Fibrinojen, kanın pıhtılaşması sırasında uzun fibrin lifleri şeklinde polimerize olur. Böylece oluşan kan pıhtısı, Bölüm 37'de tartışıldığı gibi, dolaşım sistemindeki kaçakların onarılmasına yardımcı olur.

Plazma Proteinlerinin Oluşumu. Plazma proteinlerinden albümin ve fibrinojenin hemen tamamı, globülinlerin de yüzde 50-80'i karaciğerde yapılır. Globülinlerin geri kalanı tamamen lenfoid dokularda yapılır. Bunlar temel olarak immün sistemde antikorları oluşturan gama globülinlerdir.

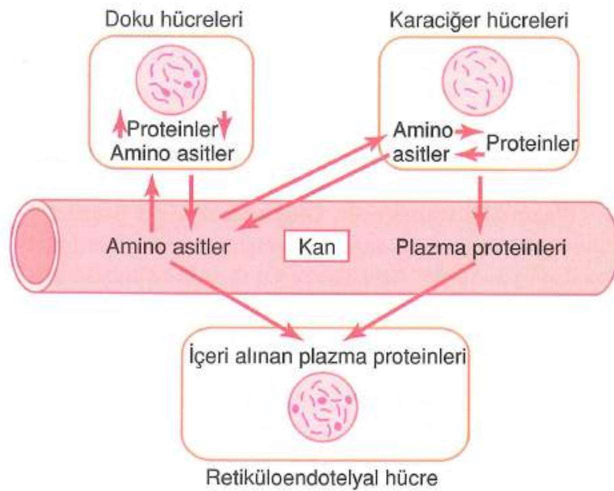
Karaciğerde plazma proteinlerinin yapım hızı 30 g/gün kadar son derece yüksek olabilir. Belli hastalıklar plazma proteinlerinin hızlı kaybına neden olabilir; deride geniş yüzey alanlarının soyulmasına neden olan yanıklar, çıplak bölgelerden günde birkaç litre plazma kaybına neden olabilir. Bu tür durumlarda plazma proteinlerinin karaciğer tarafından hızlı üretimi ölümün önlenmesi bakımından oldukça değerlidir. Daha nadiren, ağır böbrek hastalığı olan bir kişi idrarla günde 20 gram plazma proteinini aylarca kaybedebilir. Bu kayıp, karaciğerde gerekli proteinlerin üretimi ile sürekli yerine konur.

Karaciğer sirozu olan kişilerde, karaciğer parankim hücreleri arasında büyük miktarlarda fibröz doku gelişerek hücrelerin plazma proteinlerini sentezleme yeteneklerini azaltabilir. Bu durum, Bölüm 25'te tartışıldığı gibi, plazma kolloid ozmotik basıncında azalmaya ve genel ödeme neden olur.

Dokulara Amino Asit Kaynağı Olarak Plazma Proteinleri. Dokularda proteinler azaldığı zaman plazma proteinleri, hızlı yerine koyma kaynağı gibi davranabilir. Gerçekten, plazma proteinleri bütün olarak doku makrofajları tarafından pinositozla alınabilir; bir kez hücre içine alındıktan sonra, bu hücrelerde amino asitlere ayrılarak tekrar kana verilebilirler ve vücudun gerekli yerlerinde hücresel proteinlerin yapımında kullanılırlar. Bu yolla, plazma proteinleri labil bir protein deposu oluşturarak belirli dokuların gereksinimi olduğunda kullanılacak hazır bir amino asit kaynağı oluşturur.

Plazma Proteinleri ve Doku Proteinleri Arasındaki Dönüşümlü Denge. **Şekil 70-2**'de gösterildiği gibi, plazma proteinleri, plazma amino asitleri ve doku proteinleri arasında sabit bir denge durumu vardır. Radyoaktif işaretleme çalışmalarından hesaplandığı kadarıyla, amino asit akışının bir bölümü olarak, her gün 400 gram protein sentezlenmekte ve yıkılmaktadır. Bu da vücudun farklı proteinleri arasındaki amino asit değişimi kuralını kanıtlamaktadır. Açlık ya da ağır hastalık durumunda bile toplam doku proteinlerinin toplam plazma proteinlerine oranı 33:1 civarında nispeten sabit kalır.

Plazma proteinleri ve vücudun diğer proteinleri arasındaki bu dönüşümlü denge nedeniyle, ağır, akut tüm-vücut protein yetersizliğinde en etkili tedavilerden biri intravenöz plazma proteini transfüzyonudur. Birkaç gün içinde, ya da bazen birkaç saatte, verilen protein amino asitleri tüm



Şekil 70-2. Doku proteinleri, plazma proteinleri ve plazma amino asitleri arasındaki dönüşümlü denge.

vücut hücrelerine dağılarak gerekli yerlerde yeni protein yapımında kullanılırlar.

Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Amino Asitler. Hayvansal proteinlerde normalde bulunan amino asitlerin 10 tanesi hücrelerde sentezlenebilirken, diğer 10 tanesi, ya hiç sentezlenemez ya da vücut ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar az miktarda sentezlenir. Bu sentezlenemeyen, ikinci grup amino asitlere esansiyel amino asitler denir. Esansiyel kelimesinin kullanılması diğer 10 "esansiyel olmayan" amino asitin protein yapımında gerekli olmadığı anlamına gelmez; fakat, vücutta sentezlenebildikleri için bunların *diyette bulunmaları şart değildir*.

Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi, ilgili amino asitin öncüsü olan uygun α-keto asitlerin oluşumuna bağlıdır. Örneğin, glikozun glikolitik yıkımı süresince büyük miktarlarda oluşan *pirüvik asit*, alanin amino asitinin öncüsü olan keto asittir. *Transaminasyon* ile, bir amino kökü α-keto asite taşınır ve keto oksijeni de amino kökü vericisine geçer. Bu reaksiyon Şekil 70-3'te gösterilmiştir. Şekilde, pirüvik asite aktarılan amino kökünün amino asitlere yakın diğer bir kimyasal olan *glutaminden* geldiğine dikkat ediniz. Glutamin, dokularda büyük miktarlarda bulunur ve temel görevlerinden biri amino kökü deposu olarak işlev görmektir. Ek olarak, *asparajin, glutamik asit* ve *aspartik asitten* de amino kökü alınabilir.

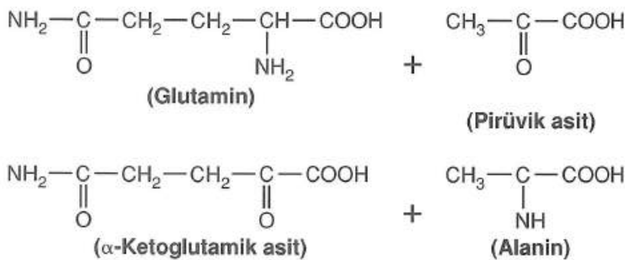
Transaminasyonu sağlayan enzimler arasında B vitaminlerinden biri olan piridoksinden (B_6) türeyen aminotransferazlar da bulunur. B_6 vitamini eksikliğinde amino asit sentezi azalır; protein yapımı da normal olarak sürdürülemez.

Proteinlerin Enerji İçin Kullanımı

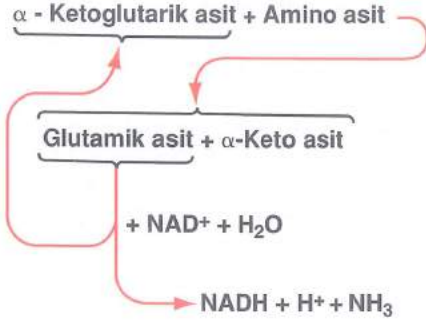
Hücreler, depolanan protein ile depolama sınırlarına kadar dolduğunda, vücut sıvılarındaki amino asitlerin fazlası ya parçalanarak enerji için kullanılır ya da temel olarak yağ, ikinci olarak da glikojen şeklinde depolanır. Bu parçalanmanın hemen tamamı karaciğerde gerçekleşir ve aşağıda açıklanan deaminasyonla başlar.

Deaminasyon—Amino Asitlerden Amino Gruplarının Uzaklaştırılması. Deaminasyon, temel olarak amino grubunun bazı alıcı maddelere taşınması anlamına gelen transaminasyon yoluyla olur. Buradaki transaminasyon, daha önce amino asitlerin sentezinde açıklanan transaminasyonun tersidir.

En büyük miktarda deaminasyon aşağıdaki transaminasyon şemasına göre gerçekleşir:

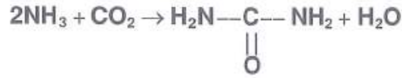


Şekil 70-3. Pirüvik asitten transaminasyon yoluyla alanin sentezi.



Bu şemada amino asitten gelen amino grubunun α-ketoglutarik asite aktarıldığına, onun da glutamik asite dönüştüğüne dikkat ediniz. Glutamik asit de, amino grubunu başka maddelere aktarabilir ya da amonyak (NH_3) halinde serbest bırakabilir. Glutamik asit amino grubunu kaybederken bir kez daha α-ketoglutarik asit haline gelir ve böylece döngü tekrar tekrar yinelenir. Bu işlemi başlatmak için hücrelerdeki, özellikle karaciğerdeki, amino asit fazlası, deaminasyonun çoğunun başlamasından sorumlu enzimler olan aminotransferazların aktivasyonunu indükler.

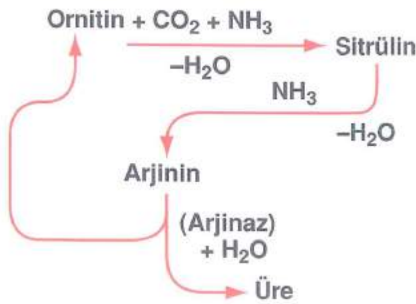
Karaciğerde Üre Yapımı. Amino asitlerin deaminasyonu süresince salınan amonyak hemen tamamen üreye dönüştürülerek kandan uzaklaştırılır. Aşağıda gösterildiği gibi bu reaksiyonda iki molekül amonyak ve bir molekül karbondioksit birleşir:



$$2NH_3 + CO_2 \rightarrow H_2N{-}\underset{\substack{\parallel \\ O}}{C}{-}NH_2 + H_2O$$

İnsan vücudunda yapılan ürenin hemen tamamı karaciğerde sentezlenir. Karaciğer yokluğunda ya da ağır karaciğer hastalığında amonyak kanda birikir. Bu durum özellikle beyin için son derece toksiktir; sıklıkla *hepatik koma* denilen bir duruma yol açar.

Üre yapımındaki evreler temelde aşağıdaki şekildedir:



Üre yapıldıktan sonra karaciğer hücrelerinden vücut sıvılarına difüze olur ve böbreklerle atılır.

Deamine Amino Asitlerin Oksidasyonu. Amino asitlerden deaminasyon sonucu oluşan keto asitler çoğunlukla, metabolik amaçlar için enerji serbestletmek üzere okside edilebilir. Bu olay birbirini izleyen iki aşamada gerçekleşir: (1) keto asit, sitrik asit döngüsüne girebilen uygun bir kimyasal maddeye dönüştürülür ve (2) bu madde döngü tarafından enerji elde etmek üzere yıkılır. Bu olay, Bölüm 68 ve 69'da açıklanan karbonhidrat ve lipit metabolizmasından gelen asetil koenzim A (asetil-CoA) kullanımına benzer. Genelde, okside proteinin gramı başına oluşan adenozin trifosfat (ATP) miktarı, okside glikozun gramı başına oluşandan biraz daha azdır.

Glikoneojenez ve Ketojenez. Deamine amino asitlerin bazıları hücrelerde, özellikle de karaciğer hücrelerinde, glikoz ya da yağ asidi sentezinde kullanılan öncü maddelere benzerler. Örneğin, deamine alanin, pirüvik asittir. Glikoz veya glikojene çevrilebilir. Alternatif olarak, asetil CoA'ya dönüştürülerek yağ asitlerine polimerize edilebilir. Ayrıca, iki molekül asetil CoA birleşerek Bölüm 69'da açıklanan keton cisimciklerinden biri olan asetoasetik asiti oluşturabilir.

Amino asitlerin glikoz ya da glikojene dönüştürülmeleri *glikoneojenez*, keto asitlere ya da yağ asitlerine dönüştürülmeleri *ketojenez* adını alır. 20 deamine amino asitin 18'i glikoza, 19'u yağ asitlerine dönüştürülmelerine uygun kimyasal yapıya sahiptirler.

Zorunlu Protein Yıkımı

Bir kişi protein yemediğinde, vücut proteinlerinin belli bir bölümü amino asitlere yıkılır ve sonra deamine ve okside olur. Günde 20-30 gramı bulan bu yıkıma *zorunlu protein kaybı* denir. Bundan dolayı, vücuttan net protein kaybını önlemek için kişi günde en az 20-30 gram protein almalıdır; Bu miktar kas kütlesi ve yaş gibi çeşitli faktörlere bağlı olmasına rağmen güvenli olması bakımından genellikle günde en az 60-75 gram önerilir.

Diyetteki proteinin tamamının dokularda yeni protein yapımında kullanılabilmesi için diyetteki farklı amino asit oranlarının vücut dokularındaki oranlarla aynı olması gerekir. Eğer belli bir esansiyel amino asit konsantrasyonu düşük olursa, diğerleri kullanılamaz hale gelir; çünkü Bölüm 3'te protein sentezinde açıklandığı gibi, hücreler bir proteini ya bir bütün olarak sentezlerler ya da hiç sentezleyemezler. Kullanılamayan amino asitler deamine ve okside olur. Vücut protein ortalamasından farklı bir amino asit oranına sahip olan proteine, *kısmi protein* ya da *eksik protein* adı verilir. Bu tip bir proteinin besin değeri eksiksiz proteine göre daha azdır.

Açlığın Protein Yıkımına Etkisi. Günlük 20-30 gramlık zorunlu protein yıkımı dışında vücut enerji için mümkün olduğu sürece hemen tamamen karbonhidrat ve yağları kullanır. Ancak, birkaç haftalık açlıktan sonra, karbonhidrat ve yağ depoları tükenmeye başladığında kandaki amino asitler enerji için hızla deamine ve okside olur. Bu noktadan itibaren, doku proteinleri -günde 125 gramı bulacak kadar- hızla yıkılır ve sonuçta, hücresel işlevler giderek bozulur. Enerji için normalde karbonhidratların ve yağların kullanımı proteinlere tercih edildiği için, karbonhidrat ve yağlar protein koruyucuları adını alır.

Protein Metabolizmasının Hormonal Düzenlenmesi

Büyüme Hormonu Hücre Proteinlerinin Sentezini Arttırır. Büyüme hormonu doku proteinlerinin artmasına neden olur. Bu artışa yol açan kesin mekanizma bilinmemekle beraber, temelde amino asitlerin hücre zarlarından taşınmasının artmasına ya da protein sentezi için DNA ve RNA transkripsiyonu ve translasyon süreçlerinin hızlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Protein Sentezi İçin İnsülin Gereklidir. İnsülinin tam yokluğunda protein sentezi neredeyse sıfıra iner. İnsülinin bazı amino asitlerin hücrelere taşınmasını hızlandırması protein sentezi için gerekli uyarı olabilir. Ayrıca, insülin hücrelerde glikoz kullanılabilirliğini arttırır; böylece enerji için amino asit kullanım ihtiyacı o nispette azalır.

Glikokortikoidler Doku Proteinlerinin Çoğunun Yıkımını Arttırır. Adrenal korteksten salgılanan glikokortikoidler çoğu dokuda protein miktarını azaltırken plazmada amino asit konsantrasyonunu arttırır. Karaciğer ve plazma proteinlerini de arttırır. Glikokortikoidlerin ekstrahepatik proteinlerin yıkım hızını arttırarak vücut sıvılarında kullanıma hazır amino asit miktarını arttırdığına inanılmaktadır. Bunun karaciğerde hepatik hücre proteinleri ve plazma proteinlerinin sentez miktarını arttırması beklenir.

Testosteron Dokularda Protein Birikimini Arttırır. Erkek cinsiyet hormonu testosteron, tüm vücut dokularında protein birikimini ve özellikle kaslarda kasılabilir protein birikimini (yüzde 30 ila 50 artış) arttırır. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir; fakat büyüme hormonunun etkisinden kesinlikle farklı bir yolla gerçekleşir ve şu şekilde olur: Büyüme hormonu dokuların sınırsız büyümesine neden olurken testosteron kasların ve daha az miktarda da diğer doku proteinlerinin sadece birkaç ay büyümesini sağlar. Kaslar ve diğer doku proteinleri üst sınıra ulaştıklarında testosteron uygulamasına devam edilse bile daha fazla protein birikimi olmaz.

Östrojen. Temel dişi cinsiyet hormonu olan östrojen de bir miktar protein birikimine yol açar; ancak etkisi testosterona oranla daha önemsizdir.

Tiroksin Hücrelerin Metabolizmasını Arttırır. Tiroksin hücrelerde metabolizma hızını arttırır ve sonuçta protein metabolizmasını dolaylı yoldan etkiler. Enerji için yeteri kadar karbonhidrat ve yağ yoksa tiroksin, proteinlerin hızlı yıkımına ve enerji için kullanımına neden olur. Aksine, uygun miktarlarda karbonhidrat ve yağ bulunuyorsa ve hücre dışı sıvılarda fazla amino asit varsa tiroksin, protein sentez hızını arttırabilir. Büyüme dönemindeki hayvanlarda ve insanlarda tiroksin eksikliği, protein sentezi olmaması nedeniyle büyümenin büyük ölçüde durmasına neden olur. En önemlisi, tiroksinin protein metabolizması üzerine özgül etkisinin az olduğuna ve normal anabolik ve normal katabolik protein reaksiyon hızlarını arttırıcı genel bir etkisinin önemli olduğuna inanılır.

Kaynaklar

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Deutz NE, Wolfe RR: Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? Clin Nutr 32:309, 2013.

Deves R, Boyd CA: Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. Physiol Rev 78:487, 1998.

Dodd KM, Tee AR: Leucine and mTORC1: a complex relationship. Am J Physiol Endocrinol Metab 302:E1329, 2012.

Finn PF, Dice JF: Proteolytic and lipolytic responses to starvation. Nutrition 22:830, 2006.

Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL: Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. J Appl Physiol 110:834, 2011.

Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. Physiol Rev 83:183, 2003.

Phillips SM: Considerations for protein supplementation in warfighters. J Nutr 143:1838S, 2013.

Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al: Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. Int J Biochem Cell Biol 45:2163, 2013.

Tavernarakis N: Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? Trends Cell Biol 18:228, 2008.

Taylor PM: Role of amino acid transporters in amino acid sensing. Am J Clin Nutr 99:223S, 2014.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

Wolfe RR, Miller SL, Miller KB: Optimal protein intake in the elderly. Clin Nutr 27:675, 2008.



BÖLÜM 71

Bir Organ Olarak Karaciğer

Karaciğer tek bir organ olmasına karşın birçok farklı işlevi gerçekleştirir; üstelik bu işlevlerin birbiriyle bağlantısını da sağlar. Bu durum, özellikle karaciğer anormalliklerinde belirginleşir; çünkü işlevlerinin çoğu eşzamanlı olarak bozulur. Bu bölüm, karaciğerin çeşitli görevlerini özetlemektir; bunlar: (1) kanın filtrasyonu ve depolanması, (2) karbonhidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, (3) safranın oluşumu, (4) vitaminlerin ve demirin depolanması ve (5) pıhtılaşma faktörlerinin yapımını kapsar.

Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Vücudun en büyük organı olan karaciğer erişkinde yaklaşık olarak 1,5 kg kadar olup vücut ağırlığının yüzde ikisini oluşturur. Karaciğerin işlevsel birimi birkaç milimetre uzunluğunda, 0,8-2 mm çapında ve silindirik yapıda olan karaciğer lobülüdür. İnsan karaciğerinde 50.000-100.000 adet lobül bulunur.

Şekil 71-1'de kesiti görülen karaciğer lobülleri, hepatik venler, vena kavaya boşalan bir *santral ven* ve etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan hepatik *hücresel plaklardan* yapılmıştır. Her bir hepatik plak genellikle iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük *safra kanalcıkları*, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmeler içindeki safra kanallarına dökülür.

Bölmeler içindeki küçük *portal venüller*, portal venler yolu ile gastrointestinal kanaldan ayrılan venlerden kanalanırlar. Kan, bu venüllerden hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı *hepatik sinüsoidlere*, oradan da santral vene akar. Böylece, karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kanı alırlar.

İnterlobuler septalarda *hepatik arteriyoller* de yer almaktadır. Bu arteriyoller komşu lobüller arasındaki septal dokuların arteryel kanını sağlarlar. **Şekil 71-1**'de görüldüğü gibi, çoğu kez interlobuler septadan lobülün uzunluğunun üçte biri kadar bir uzaklıkta doğrudan hepatik sinüsoidlere boşalırlar.

Venöz sinüsoidler iki tip hücre ile döşelidir: (1) *tipik endotel hücreleri* ve (2) büyük *Kupffer hücreleri (retiküloendotelyal hücreler* de denir). Bir makrofaj tipi olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve öteki yabancı maddeleri fagosite ederler.

Sinüsoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde yaklaşık 1 mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında, endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve bu aralığa aynı zamanda *perisinüsoidal aralık* olarak da bilinen *Disse aralığı* adı verilir. İnterlobuler septalarda, milyonlarca Disse aralığı lenfatik damarlara bağlanır. Bu sayede, bu aralıklardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır. Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe Disse aralığına geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümleri de bu aralığa serbestçe difüze olabilir.

Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri

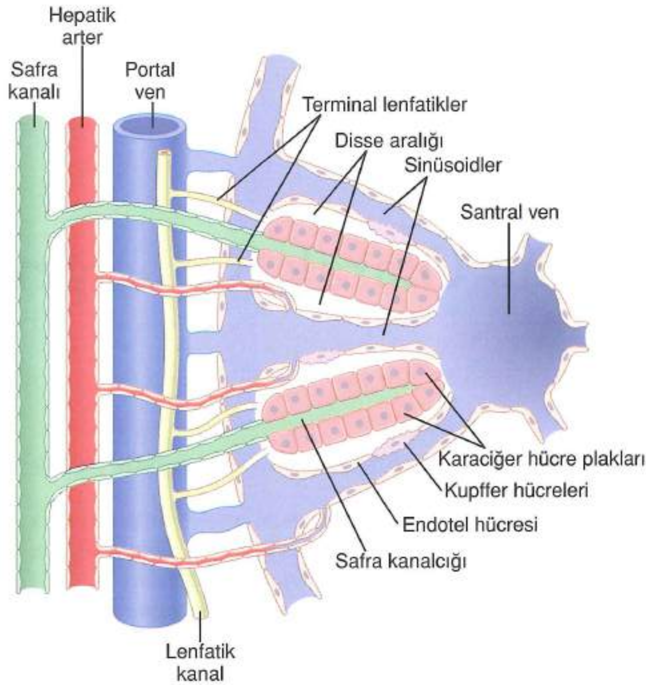
Karaciğer damar sisteminin işlevi, portal venlerle ilgili olarak Bölüm 15'de tartışılmıştır ve şöyle özetlenebilir.

Karaciğere Kan Portal Ven ve Hepatik Arter Yoluyla Gelir

Karaciğerde kan akımı yüksek, vasküler direnç düşüktür. Karaciğere yaklaşık olarak dakikada 1050 ml kan portal ven yoluyla gelir ve sinusoidlere dökülür. Buna ek olarak dakikada 300 ml kan hepatik arter yoluyla gelir ve böylece toplam kan hacmi 1350 ml/dak'ya ulaşır. Bu miktar, kalp debisinin yüzde 27'sini oluşturur.

Karaciğere giren portal vendeki basınç ortalama 9 mmHg iken, karaciğerden çıkarak vena kavaya giren hepatik vendeki basınç ortalama 0 mm Hg'dır. Bu 9 mmHg'lık küçük basınç farkı, sinusoidlerdeki kan akımına direncin çok düşük olduğunu gösterir. Bu durum özellikle bu yoldaki kan akımının dakikada 1350 ml olduğu düşünüldüğünde çok önem kazanmaktadır.

Karaciğer Sirozu, Karı Akımına Karşı Direnci Büyük Ölçüde Artırır. Karaciğerin parankim hücreleri tahrip olduğunda, bunların yerini fibrotik doku alır. Fibroz doku kan damarlarını daraltır ve portal vende kan akımını azaltır. Bu hastalık durumu karaciğer sirozu olarak bilinir. Sıklıkla kronik alkolizme bağlıdır veya karaciğerde fazla yağ depolanması ve bunu izleyen karaciğer inflamasyonu da, *nonalkolik steatohepatit* veya *NASH* adı verilen siroza neden olur. Yağ birikimi ve karaciğer inflamasyonunun daha az şiddetli bir şekli olan *nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı* (NAFLD) endüstrileşmiş birçok ülkede, ABD



Şekil 71-1. Bir karaciğer lobülünün temel yapısı. Hepatik hücresel plaklar, kan damarları, safra-toplayıcı sistemi, Disse aralıkları ve interlobüler lenfatiklerden oluşan lenf sistemi görülmekteir. *(Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ tarafından değiştirilerek) Circulatory Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975)*

dahil, karaciğer hastalığının en sık nedenidir ve genellikle obezite ve tip II diyabet ile ilişkilidir.

Ancak, karbon tetraklorüre bağlı zehirlenmeler, enfeksiyöz hepatic gibi viral hastalıklar, safra kanallarının tıkanması ve safra kanallarının enfeksiyonları da siroza neden olabilir.

Portal sistem sıklıkla portal vende veya ana dallarında gelişen büyük pıhtılar ile tıkanabilir. Portal sistem aniden tıkandığında, bağırsak ve dalaktan portal sistem yoluyla sistemik dolaşıma dönen kan büyük ölçüde engellenerek *portal hipertansiyona* neden olur ve buna bağlı olarak bağırsak duvarındaki kapiller basınç normalin 15-20 mm Hg üzerine çıkar. Genellikle kapillerden ince bağırsak lümenine ve duvarın dışına sıvı geçişi olur. Aşırı sıvı kaybı nedeniyle bu hastalar birkaç saat içinde kaybedilir.

Karaciğerin Kan Depo İşlevi

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir. Hepatik venlerdeki ve hepatik sinüslerdeki kan ile birlikte karaciğerin normal kan hacmi 450 mililitre, yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Sağ atriyumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0,5 ile 1 litre daha fazla kan hepatik venlerde ve sinüslerde depo edilir. Bu durum, özellikle Bölüm 22'de tartışıldığı gibi, periferik konjesyonlu kalp yetmezliğinde meydana gelir. Böylece karaciğer, kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olarak görev yapabilen, genişleyebilen büyük bir venöz organdır.

Karaciğerin Lenf Akımı Çok Yüksektir

Hepatik sinüsoidlerin porları çok geçirgen olduğundan hem sıvı, hem de proteinler Disse aralıklarına kolayca geçebilirler. Karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6 gr/dl protein içerir ve bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür. Ayrıca, karaciğer sinüsoid epitelinin aşırı permeabilitesi çok fazla miktarda lenf oluşumuna yol açar, böylece dinlenme koşullarında, vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır.

Yüksek Hepatik Damar Basıncı Karaciğer ve Portal Kapillerlerden Karın Boşluğuna Sıvı Geçişine Yol Açabilir—Assit. Hepatik venlerdeki basınç sadece normalin 3-7 mm Hg üzerine çıktığı zaman, lenfe aşırı miktarda sıvı sızmaya başlar ve karaciğer kapsülünün dış yüzünden karın boşluğuna da sızma olur. Bu sıvı, yüzde 80-90 oranında plazma proteini içeren saf plazma sıvısıdır. Vena kavanın basıncı 10-15 mm Hg olduğunda, hepatik lenf akımı normalin 20 katı kadar artar. Karaciğerin yüzeyinden sızan sıvı o derece artar ki bu durum karın boşluğunda büyük miktarda serbest sıvı oluşmasına neden olur, bu durum *assit* olarak adlandırılır. Portal akımın karaciğerde engellenmesi gastrointestinal kanalın portal vasküler sistemindeki kapiller basıncı yükselterek bağırsak çeperinde ödem yaratır ve bağırsağın seroza tabakasından abdominal boşluğa sıvı transüdasyonu olur. Bu da assite neden olabilir.

Karaciğer Kitlesinin Düzenlenmesi —Yenilenmesi

Kısmi hepatektomi veya akut karaciğer hasarından sonra anlamlı hepatik doku kaybı olduğunda, hasarlı olan bölge viral enfeksiyon ya da inflamasyon ile karşılaşmadığı sürece, karaciğer kendi kendini olağanüstü bir şekilde yenileme yeteneğine sahiptir. Karaciğerin yüzde yetmişinin çıkarıldığı kısmi hepatektomide, kalan loblar büyüyerek karaciğerin orijinal boyutuna gelmesini sağlar. Bu yeniden oluşum olağanüstü bir şekilde hızlıdır ve sıçanlarda 5-7 gün arasında gerçekleşir. Karaciğerin yeniden oluşumu sırasında, hepatositlerin bir veya iki kez bölündüğü tahmin edilmektedir ve karaciğer özgün boyutuna ulaştığında hepatositler eski sakin durumlarına dönerler.

Karaciğerin bu hızlı yeniden oluşumunun kontrolü henüz tam anlaşılmamıştır, fakat *hepatosit büyüme faktörü* (HBF) karaciğer hücresinin bölünmesine ve büyümesine yol açan önemli bir etken olarak görülmektedir. HBF, hepatositler tarafından değil, karaciğer ve diğer dokulardaki mezenkimal hücreler tarafından üretilir. Kısmi hepatektomiden sonra HBF'nin kan seviyeleri 20 kattan daha fazla yükselir, fakat mitojenik cevaplar bu operasyonlardan sonra genellikle sadece karaciğerde vardır, HBF'nin sadece etkilenmiş organda aktif hale gelebileceği ileri sürülmektedir. Diğer büyüme faktörleri, özelikle *epidermal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör* ve *interlökin-6* gibi sitokinler de, karaciğer hücrelerinin yenilenmesini uyarmada yer alabilir.

Karaciğer normal boyutuna döndükten sonra karaciğer hücre bölünmesi sona erer. Karaciğer hücre çoğalmasında hepatik hücreler tarafından salgılanan bir sitokin olan *transforme edici büyüme faktörü* β güçlü bir baskılayıcı olmasına rağmen, henüz karaciğer yenilenmesindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Fizyolojik deneyler, karaciğer büyümesinin vücut büyüklüğü ile ilgili bilinmeyen bazı sinyallerle hassas şekilde düzenlendiğini, bu şekilde en uygun metabolik işlev için uygun olan karaciğer-vücut ağırlık oranının korunduğunu göstermektedir. Fibrozis, inflamasyon ya da viral enfeksiyonlarla ilişkili karaciğer hastalıklarında ise karaciğerin yeniden oluşum süreci ciddi bir şekilde hasar görür ve karaciğer işlevi bozulur.

Karaciğerin Makrofaj Sistemi-Karaciğerin Kan Temizleme İşlevi

Bağırsak kapillerlerinden akan kan, bağırsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde götürür. Gerçekten de, karaciğere girmeden önce portal venlerdeki kan örneğinden kültür yapıldığı zaman hemen daima kolon basili ürer.

Oysa sistemik dolaşımdaki kanda kolon basili üremesi son derece nadirdir. Hepatik venöz sinüslerde yer alan, büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücrelerinin hızlandırılmış özgül video filmleri, bu hücrelerin sinüsler içinden geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebildiklerini göstermiştir. Bu bakteriler Kupffer hücresine temas ettiği andan itibaren 0,01 saniyeden daha az sürede Kupffer hücrelerinin duvarından içeriye girerek sindirilinceye kadar orada tutulur. Bağırsaklardan portal kana girerek karaciğer içinden geçip sistemik dolaşıma ulaşmayı başaran bakterilerin sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir.

Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğer hücreleri çok yüksek bir metabolizma hızına sahip kimyasal aktif bir havuz oluştururlar. Burada çeşitli metabolik sistemler, substrat ve enerjilerini paylaşırlar. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir, işlenir ve diğer birçok metabolik işlev yürütülür. Bütün bu nedenlerle, karaciğerdeki metabolik reaksiyonlara biyokimya bilim dalının büyük bölümü ayrılmıştır. Ancak, burada vücuttaki fizyolojik faaliyetleri anlama yönünden özel önemi olan metabolik işlevler özetlenecektir.

Karbonhidrat Metabolizması

Bölüm 68'de özetlendiği gibi, karbonhidrat metabolizmasında karaciğer şu işlevleri yürütür:

1. Büyük miktarlarda glikojen depolama
2. Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme
3. Glikoneojenez
4. Karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması.

Karaciğer, özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı bakımından önemlidir. Örneğin, glikojenin depo edilmesiyle karaciğer glikozun fazlasını kandan alıp depo eder ve glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir. Buna karaciğerin *glikoz tamponlama işlevi* adı verilir. Büyük miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten hemen sonra, karaciğeri çalışmayan kişide kan şekeri düzeyi normal olana göre üç kat artış gösterebilir.

Glikoneojenez de, kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığı zaman önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşir. Bu durumda büyük miktarda amino asitin ve trigliseritlerden kaynaklanan gliserolün glikoza çevrilmesi de kandaki glikoz konsantrasyonunun normale döndürülmesine katkıda bulunur.

Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması vücuttaki bütün hücrelerde yürütülmesine rağmen, bazı işlemleri karaciğerde yapılmaktadır. Bölüm 69'da anlatılan karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgül işlevleri şöyle özetlenebilir:

1. Diğer vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu
2. Büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi
3. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi

Enerji elde etmek üzere nötral yağlar ilk olarak gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Daha sonra yağ asitleri *beta oksidasyonla* iki karbonlu asetil köklerine ayrılır. Bunlar da *asetil-koenzim A* (asetil CoA)'yı oluştururlar. Asetil koenzim A, sitrik asit döngüsüne girerek okside olur ve büyük miktarda enerji sağlar. Beta oksidasyon vücuttaki bütün hücrelerde yapılırsa da karaciğer hücrelerinde bu olay özellikle hızlıdır. Karaciğer oluşan asetil-CoA'nın hepsini kullanamaz; bunun yerine, iki molekül asetil-CoA'nın birleşmesiyle oluşan asetoasetik asit çok kolay erir bir asittir ve karaciğer hücrelerinden hücredışı sıvılara geçip, bütün vücuda taşınarak dokular tarafından absorbe edilir. Dokular da *asetoasetik asidi* tekrar asetil-CoA'ya çevirerek normal yoldan okside ederler. Bu nedenlerle, karaciğer yağ metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur.

Karaciğerde sentezi yapılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı lipoproteinler içinde kanla vücudun tüm doku hücrelerine taşınırlar. Fosfolipitler de karaciğerde aynı şekilde sentez edilerek başlıca lipoproteinler içinde taşınırlar. Kolesterol ve fosfolipitler hücrelerde zarların, hücreiçi yapıların oluşumunda ve hücre işlevleri için önemli olan kimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar.

Vücutta karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde sentezi yapılan yağ, lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depo edilir.

Protein Metabolizması

Vücut, karaciğerin protein metabolizmasına katkısı olmaksızın, ancak birkaç gün ölmeden yaşayabilir. Bölüm 70'de özetlendiği gibi, karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir;

1. Amino asitlerin deaminasyonu
2. Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması

3. Plazma proteinlerinin oluşumu
4. Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri.

Amino asitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekir. Vücutta öteki dokularda, özellikle böbreklerde az miktarda deaminasyon olursa da, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerdekine kıyasla çok önemsizdir.

Karaciğer de üre oluşumuyla vücut sıvılarından amonyağı uzaklaştırır. Deaminasyon işlemlerinin ürünü olan büyük miktardaki amonyağa, bağırsaklarda bakterilerle sürekli olarak yapılıp kana absorbe edilen amonyak da katılır. Bu nedenle karaciğerin üre yapımı ile ilgili işlevi kaybolduğunda, plazma amonyak konsantrasyonu hızla yükselir ve hepatik koma ile ölüm görülür. Gerçekten de, karaciğer kan akımı çok azaldığı zaman çok miktarda amonyak kanda birikerek toksik bir durum yaratır.

Gama globülinlerin bir bölümü dışında hemen bütün plazma proteinleri, karaciğer hücrelerinde yapılırlar. Bu, plazma proteinlerinin yüzde 90'ıdır. Geri kalan gama globülinler antikorlardır ve başlıca lenfatik dokulardaki plazma hücrelerinde yapılırlar. Karaciğerde plazma proteinlerinin yapım hızı günde en çok 15-50 gram'dır. Bu nedenle, vücutta plazma proteinlerin yarısı kaybolsa bile, bu 1 ya da 2 hafta içinde yerine konulabilir.

Plazma proteinlerinin azalması karaciğer hücrelerinde mitozu hızlandırarak karaciğerin büyümesine yol açar. Bu sırada kanda plazma proteinlerinin konsantrasyonu normale ulaşıncaya kadar proteinler hızla karaciğerden kana verilir. Kronik karaciğer hastalığında (örneğin siroz), albümin gibi plazma proteinleri daha düşük seviyelere düşebilir; Bölüm 30'da açıklandığı gibi genel ödem ve assite yol açar.

Karaciğerin en önemli işlevlerinden biri de, bazı amino asitlerin sentezini yapması ve amino asitlerinden önemli kimyasal bileşikleri oluşturmasıdır. Örneğin, esansiyel olmayan amino asitlerin hepsi karaciğerde sentez edilebilir. Bu amaçla ilk olarak, yapılacak amino asitle aynı bileşimde keto asit (keto oksijen dışında) sentez edilir. Daha sonra amino kökü, uygun amino asitlerden birçok *transaminasyon* aşamalarından sonra transfer edilerek keto oksijen grubunun yerine yerleştirilir.

Karaciğer Diğer Metabolik İşlevleri

Vitaminlerin Depo Edilmesi. Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. Hastaları tedavi etmede karaciğerin iyi bir vitamin kaynağı olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitaminidir. Ancak, normal olarak büyük miktarlarda D vitamini ve B vitamini de depo edilir. A vitamini eksikliğini on ay gibi uzun bir süre önlemeye yetecek kadar A vitamini depo edilebilir. D vitamini eksikliğini üç-dört ay önleyecek kadar, B_{12} vitamini ise en az bir yıl ya da daha uzun süre eksikliği önleyecek kadar depo edilebilir.

Karaciğer Demiri Ferritin Şeklinde Depolar. Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü normalde karaciğerde *ferritin* şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilen bir protein olan *apoferritin* bol miktarlarda bulunur. Böylece, vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere hepatik hücrelerde depolanır. Vücut sıvılarında demir düşük bir düzeye indiğinde ferritin demiri serbestletir. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi, *kan demirinin tamponu* işlevini de yürütür. Karaciğerin demir metabolizması ve eritrosit oluşumu ile ilgili işlevleri Bölüm 33'de ele alınmıştır.

Karaciğer, Kan Pıhtılaşmasında Kullanılan Maddeleri Oluşturur. Karaciğerde yapılan ve pıhtılaşma işleminde kullanılan maddeler *fibrinojen, protrombin, akselerator globülin, Faktör VII* ve birçok diğer önemli koagülasyon faktörleridir. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X'un oluşumundaki metabolik olaylar K vitaminini gerektirir. K vitamini yokluğunda bu maddelerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen engellenir.

İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması. Karaciğerdeki aktif kimyasal ortamın sulfonamidler, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek safra ile vücuttan uzaklaştırdığı iyi bilinmektedir.

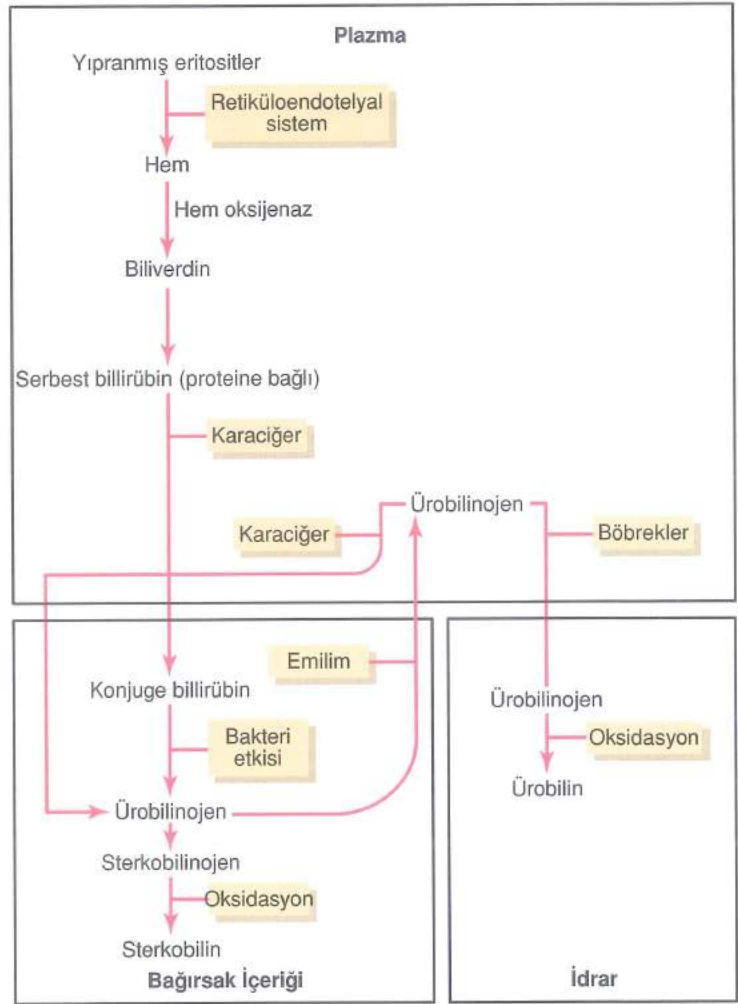
Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır. Böylece karaciğer harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da birçoğunun vücut sıvılarında birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açar.

Son olarak, vücuttan atılan kalsiyum da önce karaciğerden safraya salgılanır, daha sonra bağırsağa geçerek dışkıyla uzaklaştırılır.

Safrada Bilirübin Düzeyi Ölçümünün Klinik Tanı Aracı Olarak Kullanımı

Karaciğerde safra oluşumu ve safra tuzlarının bağırsak kanalındaki sindirim ve emilim işlemlerindeki işlevi Bölüm 65 ve 66'da tartışılmıştır. Ayrıca başka birçok madde de safraya salgılanarak dışkıyla atılır. Bu maddelerden biri de sarı yeşil renkli bir pigment olan *bilirübindir.* Bölüm 32'de işaret edildiği gibi, bilirübin hemoglobin yıkımındaki son ürünlerin başında gelir; ancak bundan daha önemlisi, hem hemolitik kan hastalıkları, hem de çeşitli karaciğer hastalıkları yönünden son derece değerli bir tanı ölçütüdür. Bunu **Şekil 71-2**'ye göre şöyle açıklayabiliriz.

Kısaca, eritrositlerin frajilitesi yaşamları sonunda (ortalama 120 gün) dolaşım sisteminde kalmalarını engelleyecek derecede arttığında, hücre zarları yırtılır ve serbestlenen hemoglobin bütün vücutta bulunan doku makrofajları (*retiküloendotelyal sistem de* denir) tarafından fagosite edilir. Hemoglobin ilk önce globin ve heme ayrılır. Daha sonra *hem* halkası açılır, (1) transferrin ile kanda taşınan serbest demir, (2) bilirübin oluşumuna yol açan dört pirol



Şekil 71-2. Bilirübinin oluşumu ve atılması.

çekirdeğinden yapılı düz bir zincir ortaya çıkar, bu ilk madde *biliverdin'dir,* ancak bu hızla *serbest bilirübin'e* indirgenerek yavaş yavaş makrofajlardan plazmaya salıverilir ve burada derhal plazma albuminine kuvvetle bağlanır, bu şekilde kanda ve interstisyel sıvılarda taşınır. Buna *"konjuge olmayan bilirübin"* de denir.

Birkaç saat içinde serbest bilirübin karaciğer hücre zarı yoluyla emilir. Hepatik hücrelerin içinden geçerken, plazma albümininden ayrılır ve hemen konjuge olduktan sonra yaklaşık yüzde 80'i glikuronik asitle birleşerek *bilirübin glükuronat,* yaklaşık yüzde 10'u sülfatla birleşerek *bilirübin sülfat* oluşturur. Geri kalan yüzde 10'u çeşitli maddelerle birleşir. Buna konjuge olmayan bilürubin de denir. Konjuge bilirübin bu şekilde hepatositlerden aktif transportla safra kanalcıklarına ve sonra da bağırsaklara salgılanır.

Ürobilinojenin Oluşumu ve Akibeti. Bağırsaklara geçen "konjuge" bilirübinin yarısı bakteriler tarafından suda kolay eriyen *ürobilinojene* çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı bağırsak mukozasından kana emilir. Bunun büyük bir kısmı karaciğerden tekrar bağırsağa atılır; ancak yaklaşık yüzde 5'i böbreklerden idrara geçer. Hava ile temas eden idrarda, ürobilinojen *ürobiline* oksitlenir. Dışkıda da oksitlenerek *sterkobiline* çevrilir. Bilirübin ve diğer bilirübin ürünleri arasındaki ilişkiler **Şekil 71-2**'de görülmektedir.

İkter (Sarılık)—Hücredışı Sıvıda Bilirübin Fazlalığı

Sarılık vücut dokularının, derinin olduğu kadar derin dokuların da sararması anlamına gelir. Genellikle ikterin nedeni hücredışı sıvılarda fazla miktarda serbest ya da konjuge bilirübin bulunmasıdır. Hemen tamamen serbest şekilde olan bilirübinin normal plazma konsantrasyonu ortalama 0,5 mg/ dl'dir. Bazı anormal koşullarda 40 mg/ dl'ye kadar yükselebilir. Konsantrasyon normalin üç katına yani 1,5 mg/dl'ye çıktığı zaman deri sararmaya başlar.

Sarılığın en sık rastlanan nedenleri (1) eritrosit yıkımının artmasıyla birilübinin hızla kana geçmesi ve (2) safra kanallarının tıkanması veya karaciğer hücrelerinin haraplanmasıyla normal miktardaki bilirübinin bile gastrointestinal sisteme atılamamasıdır. Bu iki tipe sırasıyla *hemolitik*

ikter ve *tıkanma (obstrüktif) ikteri* denir. İkisini aşağıdaki nitelikleriyle ayırmak mümkündür.

Hemolitik İkter Eritrositlerin Hemolizine Bağlıdır. Hemolitik ikterde karaciğerin ekskresyon işlevi bozulmamıştır; ancak eritrositler o kadar hızlı haraplanır ki karaciğer hücreleri bilirübini aynı hızla atamazlar. Böylece plazmada serbest bilirübin düzeyi normalin çok üstüne çıkar. Aynı şekilde bağırsaklarda *ürobilinojen* oluşumu da çok hızlanır ve bunun çoğu da kana absorbe edilerek idrarla atılır.

Tıkanma İkteri Safra Kanallarının Tıkanması veya Karaciğer Hastalığına Bağlıdır. Safra kanallarının tıkanması (sıklıkla safra taşı veya kanserin ortak safra kanalını tıkaması) ya da karaciğer hücrelerinin harabiyeti ile oluşabilen *(hepatitlerde)* tıkanma sarılığında bilirübin oluşumu normaldir. Ancak oluşan bilirübin kandan bağırsaklara geçemez. Serbest bilirübin genellikle karaciğer hücrelerine geçerek normalde olduğu gibi konjuge edilir. Bu konjuge bilirübin, ya konjesyonlu safra kanalcıklarının yırtılmasıyla kana geçerek ya da doğrudan lenfe geçen safra ile karaciğerden ayrılır. Böylece *plazmada bulunan bilirübinin çoğu serbest tipten ziyade konjuge tiptedir.*

Hemolitik İkterle Tıkanma İkteri Arasında Ayırıcı Tanı. Plazmada serbest ve konjuge bilirübin arasındaki farkı belirlemek için kimyasal labaratuvar testleri kullanılır. Hemolitik ikterde, hemen hemen tüm bilirübin "serbest" şekildedir. Tıkanma ikterinde ise, bilirübin başlıca "konjuge" biçimdedir. Bu iki bilirübin arasındaki farkı tespit etmek için *Van den Bergh reaksiyonu* adı verilen bir test kullanılabilir.

Safra akımının tam tıkanmasında safra bağırsaklara hiç akmadığından, bakteriler tarafından ürobilinojene çevrilmez. Böylece ürobilinojen kana geriemilmediği gibi böbreklerle idrara da atılamaz. Sonuçta, *tam* tıkanma sarılığında idrarda ürobilinojen testleri tamamen negatiftir. Dışkı, sterkobilin ve öteki safra pigmentleri içermediğinden kireç gibi beyazdır.

Serbest ve konjuge bilirübin arasında başka büyük bir fark da, böbreklerin yüksek erirlik gösteren konjuge bilirübini az miktarda atması, fakat albumine bağlı "serbest" bilirübini atamamasıdır. Bu nedenle, ciddi tıkanma ikterinde idrarda önemli miktarda konjuge bilirübin görülebilir. Bu da, basitçe idrar çalkalandığı zaman koyu sarı renkli bir köpükle kendini belli eder. Böylece, karaciğer tarafından bilirübin atılmasının fizyolojisini anlayarak ve birkaç basit test uygulayarak sıklıkla hemolitik ve karaciğer hastalıklarının çeşitli tiplerini ayırt edebilmek mümkün olduğu gibi bu hastalıkların şiddeti de belirlenebilir.

Kaynaklar

Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. N Engl J Med 369:2525, 2013.

Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.

DeLeve LD: Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. J Clin Invest 123:1861, 2013.

Diehl AM, Chute J: Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. J Clin Invest 123:1858, 2013.

Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al: Kupffer cells in the liver. Compr Physiol 3:785, 2013.

Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D: Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. Gastroenterology 146:1625, 2014.

Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev 88:125, 2008.

Gao B, Bataller R: Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 141:1572, 2011.

Jenne CN, Kubes P: Immune surveillance by the liver. Nat Immunol 14:996, 2013.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147, 2009.

Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ: Hepatocyte death: a clear and present danger. Physiol Rev 90:1165, 2010.

Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA: Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol 14:181, 2014.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 365:147, 2011.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK: Liver cirrhosis. Lancet 383:1749, 2014.

Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY: Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. J Clin Invest 123:1902, 2013.



Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller

SABİT KOŞULLARDA ENERJİ ALIMI VE TÜKETİMİ DENGELİDİR

Alınan karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sağladığı enerji, vücudun çeşitli işlevleri için kullanılır veya daha sonra kullanılmak üzere depolanır. Vücut ağırlığı ve içeriğinin uzun süre sabit kalabilmesi için, kişinin enerji alımı ile tüketimi dengeli olmalıdır. Kişi aşırı beslenir ve enerji alımı sürekli olarak enerji tüketiminden fazla olursa, enerjinin fazlası yağ olarak depolanır ve vücut ağırlığı artar. Buna karşılık, enerji alımı vücudun metabolik gereksinimlerini karşılayacak düzeyden az ise, vücut kütlesi azalır ve açlık gelişir.

Değişik besinler farklı oranlarda protein, karbonhidrat, yağ, mineral ve vitaminler içerdiği için vücudun metabolik sistemlerinin tüm bölümlerine gerekli maddeleri sağlamak üzere besinler arasında uygun bir denge gözetilmelidir. Bu bölüm, vücudun metabolik gereksinimlerine göre beslenmeyi düzenleyen mekanizmaları ve besin çeşitleri arasındaki denge sorunlarını tartışmaktadır.

Diyetteki Dengeler

Besinlerdeki Enerji

Bir gram karbonhidrat, karbondioksit ve suya okside edilirken açığa çıkan enerji 4,1 Kalori (1 Kalori = 1 kilokalori), bir gram yağdan açığa çıkan 9,3 Kaloridir. Orta düzeyde protein içeren bir diyetin metabolizması sırasında, bir gram protein karbondioksit, su ve üreye okside edilirken, açığa çıkan enerji 4,35 kaloridir. Ayrıca, bu maddelerin mide-bağırsak kanalından ortalama emilim oranları değişmektedir: karbonhidrat yaklaşık yüzde 98, yağ yüzde 95, protein yüzde 92. Bu nedenle, üç besin maddesinin her bir gramında *fizyolojik olarak kullanılabilen* enerji şöyledir:

	Kalori
Karbonhidrat	4
Yağ	9
Protein	4

Farklı kişiler arasında, hatta aynı kişide günden güne önemli değişiklikler olsa da Amerikalıların olağan diyetinde toplam enerjinin yaklaşık yüzde 15'ini proteinler, yüzde 40'ım yağlar, yüzde 45'ini karbonhidratlar karşılar. Dünyanın batı-dışı birçok ülkesinde karbonhidratlardan alınan enerji, protein ve yağlardan alınandan daha fazladır. Gerçekten de etin az olduğu dünyanın bazı bölgelerinde, yağ ve proteinlerden alınan enerjinin yüzde 15-20'yi geçmediği bildirilmiştir.

Tablo 72-1'de yağ ve protein oranı yüksek olan et ürünleri ve karbonhidrat içeriği fazla olan sebze ve tahıl gibi bazı besinlerin bileşimi görülmektedir. Diyetteki yağ genellikle yüzde 100 yağ olarak bulunduğu için aldatıcıdır; halbuki proteinler ve karbonhidratlar sulu ortamla karışmış olduklarından bunların herbiri normal olarak besinlerdeki ağırlıklarının yüzde 25'inden daha az bir oranda bulunurlar. Bu nedenle, tereyağı ile pişmiş bir porsiyon patatesin verdiği enerji, bazen tek başına patatesin sağlayacağı enerjiye eşdeğerdir.

Ortalama Günlük Protein Gereksinimi 30-50 Gramdır. Günde 20-30 gram vücut proteini yıkılır ve vücudun diğer kimyasal maddelerinin yapımı için kullanılır. Böylece bütün hücreler, parçalanmış olanların yerini alacak yeni proteinleri oluşturmalı ve bunun için gerekli olan protein diyetle sağlanmalıdır. *Günde ortalama olarak 30-50 gramın üstünde* protein alan orta yapılı bir insan normal protein depolarını koruyabilir.

Bazı proteinler bazı esansiyel amino asitleri yeterli miktarda içermezler ve bu nedenle yıkılan proteinlerin yerine konulması için kullanılamazlar. Böyle proteinlere *kısmi proteinler* denir ve diyette fazla miktarda bulundukları zaman günlük protein gereksinimi normalden daha fazla olur. Genellikle hayvansal proteinler, bitki ve tahıl kaynaklı proteinlere göre çok daha eksiksizdir. Örneğin mısır proteininde esansiyel amino asitlerden triptofan hemen hemen hiç bulunmaz. Bu nedenle, başlıca protein kaynağı olarak mısır unu tüketen insanlarında bazen büyümenin durması, letarji, zihinsel aktivitede zayıflama ve düşük plazma protein yoğunluğuna bağlı ödemden oluşan *kwashiorkor* denilen protein eksikliği sendromu ortaya çıkar.

"Protein Koruyucuları" Olarak Karbonhidratlar ve Yağlar. Diyet bol miktarda karbonhidrat ve yağları içerdiği zaman vücudun hemen hemen tüm enerjisi bu iki maddeden ve çok az bir kısmı proteinlerden sağlanır.

Tablo 72-1 Çeşitli Besinlerin Protein, Yağ ve Karbonhidrat İçerikleri.

Besin	%Protein	%Yağ	% Karbonhidrat	100 gr Başına Yakıt Değeri (Kalori)
Elma	0.3	0.4	14.9	64
Kuşkonmaz	2.2	0.2	3.9	26
Domuz pastırması, yağda	6.2	76.0	0.7	712
Domuz pastırması, ızgara	25.0	55.0	1.0	599
Sığır eti, orta yağlı	17.5	22.0	1.0	268
Pancar, taze	1.6	0.1	9.6	46
Ekmek, beyaz	9.0	3.6	49.8	268
Tereyağı	0.6	81.0	0.4	733
Lahana	1.4	0.2	5.3	29
Havuç	1.2	0.3	9.3	45
Yerfısığı	19.6	47.2	26.4	609
Peynir, çedar, Amerikan	23.9	32.3	1.7	393
Tavuk, yenilebilen toplam	21.6	2.7	1.0	111
Çikolata	5.5	52.9	18.0	570
Mısır	10.0	4.3	73.4	372
Mezgit balığı	17.2	0.3	0.5	72
Kuzu budu, orta	18.0	17.5	1.0	230
Süt, taze, tam yağlı	3.5	3.9	4.9	69
Pekmez	0.0	0.0	60.0	240
Yulaf, pişmemiş, kuru	14.2	7.4	68.2	396
Portakal	0.9	0.2	11.2	50
Fıstık	26.9	44.2	23.6	600
Bezelye, taze	6.7	0.4	17.7	101
Domuz jambonu	15.2	31.0	1.0	340
Patates	2.0	0.1	19.1	85
Ispanak	2.3	0.3	3.2	25
Çilek	0.8	0.6	8.1	41
Domates	1.0	0.3	4.0	23
Ton balığı, konserve	24.2	10.8	0.5	194
Ceviz, İngiliz	15.0	64.4	15.6	702

Bu nedenle, karbonhidrat ve yağlara *protein koruyucuları* denir. Diğer taraftan açlıkta, karbonhidrat ve yağlar tüketildikten sonra, enerji için hızla vücudun protein depoları tüketilir. Bazen tüketim hızı 30-50 gramlık normal tüketim hızını aşarak yüzlerce grama ulaşır.

Protein, Karbonhidrat ve Yağların Metabolik Kullanımlarını Belirlemede Kullanılan Yöntemler

"Solunum Katsayısı" CO_2 yapımının O_2 Tüketimine Oranıdır, Yağ ve Karbonhidratların Tüketimini Belirlemek İçin Kullanılabilir. Karbonhidratlar oksijenle metabolize edildiğinde tüketilen her oksijen molekülüne karşılık bir karbondioksit molekülü oluşur. Oluşan karbondioksidin kullanılan oksijene oranına *solunum katsayısı* denilir. Buna göre, karbonhidratlar için solunum katsayısı 1,0'dir.

Vücut hücrelerinde yağlar okside olduğunda tüketilen her 100 oksijen molekülüne karşılık ortalama 70 karbondioksit molekülü oluşur. Yağ metabolizması için solunum katsayısı ortalama 0,70'dir. Aynı şekilde hücreler proteinleri okside ettikleri zaman, ortalama solunum katsayısı 0,80'dir. Protein ve yağlar için solunum katsayısının karbonhidratlara göre daha düşük olmasının nedeni, metabolize edilen oksijenin büyük bir kısmının bu besinlerin moleküllerinde bulunan fazla hidrojen atomları ile birleşmesi ve kullanılan oksijene göre daha az karbondioksit oluşmasıdır.

Şimdi, vücutta çeşitli besinlerin göreceli kullanımlarını saptamada solunum katsayısının nasıl kullanıldığını görelim. İlk olarak Bölüm 40'dan anımsanacağı gibi, akciğerlerden çıkan karbondioksidin aynı zaman süresince alınan oksijene oranına *solunum değişim oranı* denir. Bir saat veya daha uzun sürede ölçülen solunum değişim oranı,

vücuttaki metabolik reaksiyonların ortalama solunum katsayısına eşittir. Protein ve yağ metabolizması için solunum katsayıları 1,0'den oldukça daha az olduğu için, bir kişinin solunum katsayısı 1,0 ise, o kişi, hemen hemen tümüyle karbonhidratları metabolize ediyor demektir. Aynı şekilde solunum katsayısı yaklaşık 0,70 olduğu zaman vücut karbonhidrat ve proteinleri hemen hemen tümüyle metabolizma dışında bırakarak, yağı metabolize etmektedir. Sonuç olarak, normalde küçük miktardaki protein metabolizmasını görmezlikten gelirsek, 0,7 ile 1,0 arasındaki solunum katsayıları, yağ ve karbonhidrat metabolizmasının yaklaşık oranlarını gösterir. Daha kesin olması için, önce çıkarılan azot miktarı ölçülerek protein kullanımı belirlenebilir ve daha sonra uygun matematiksel formüller kullanılarak üç besin maddesinin kullanımı tam olarak hesaplanabilir.

Solunum katsayılarının incelenmesiyle elde edilmiş önemli bazı bulgular şunlardır:

1. Yemekten hemen sonra, metabolize edilen besinin yaklaşık olarak tümü karbonhidratlardan ibarettir ve bu sırada solunum katsayısı 1,0'e yaklaşır.
2. Yemekten yaklaşık 8-10 saat sonra, vücut hazırdaki karbonhidratların büyük bölümünü kullanmış olduğundan, solunum katsayısı yağ metabolizmasının değeri olan 0,70'e, yaklaşır.
3. Karbonhidrat kullanımında insülin gerekli olduğu için, tedavi edilmemiş diyabetes mellitusta, vücut hücreleri bütün koşullarda çok az karbonhidrat tüketir. Bu nedenle, ciddi diyabet vakalarında, solunum katsayısı her zaman yağ metabolizmasının 0,70 değerine yakın kalır.

Protein Metabolizmasını Değerlendirmek İçin Azot Atılması Kullanılabilir. Ortalama bir protein yaklaşık yüzde 16 azot içerir. Protein metabolizması sırasında bu azotun yaklaşık yüzde 90'ı idrarla üre, ürik asit, kreatinin ve daha az önemli diğer azot ürünleri şeklinde atılır. Geri kalan yüzde 10 kadarı dışkıyla atılır. Bu nedenle, vücuttaki protein yıkım hızını tahmin etmek için idrarla çıkarılan azot miktarına dışkıyla atılan azot miktarı olan yüzde 10 eklendikten sonra bulunan değeri 6,25 ile (100/16) çarparak, günlük protein metabolizmasının toplam miktarını gram cinsinden belirlemek mümkündür. Buna göre, günde idrarla 8 gram azot atılması, yaklaşık olarak 55 gram protein yıkımı demektir. Günlük protein alımı, günlük protein yıkımından daha az olursa, kişinin *negatif azot dengesine* sahip olduğu söylenir ki, bu o kişinin vücut protein depolarının her gün azalacağını gösterir.

BESLENMENİN VE ENERJİ DEPOLARININ DÜZENLENMESİ

Vücudun toplam kütlesi ve içeriğinin uzun süre dengeli bir şekilde korunabilmesi için, enerji alımının enerji tüketimine uygun olması gerekir. Bölüm 73 de tartışıldığı gibi, alınan enerjinin yalnızca yüzde 27'si hücrelerin işlevsel sistemlerine ulaşır; büyük kısmı protein metabolizması, kas aktivitesi ve çeşitli organ ve dokuların aktiviteleri sonucu açığa çıkan ısıya dönüşür. Alınan enerjinin fazlası başlıca yağ şeklinde depolanır; buna karşın enerji alımında eksiklik, enerji tüketimi enerji alımına eşitleninceye veya ölüm meydana gelinceye kadar vücudun toplam kütlesinde azalmaya neden olur.

Farklı kişilerde enerji deposunun (yağ kütlesi) miktarında önemli değişiklikler olsa da uygun bir enerji sağlamayı sürdürmek yaşam için gereklidir. Bu nedenle vücut, uygun enerji alımını sürdürmeye yardım eden güçlü fizyolojik kontrol sistemlerine sahiptir. Örneğin; enerji depolarındaki eksiklik, açlığa yolaçan ve kişiyi besin aramaya yönelten çeşitli mekanizmaları hızla aktifleştirir. Atletlerde ve işçilerde, yüksek düzeyde kas aktivitesi sırasındaki enerji tüketimi günde 6000-7000 Kaloriye ulaşabilir. Buna karşılık, sedanter kişilerde bu değer yalnızca 2000 Kaloridir. Fiziksel aktiviteye bağlı bu büyük enerji tüketimi aynı oranda kalori alımını da büyük ölçüde artırır ve böylece vücut kütlesi hemen hemen sabit kalır.

Enerji dengesindeki değişiklikleri algılayan ve besin arayışını etkileyen fizyolojik mekanizmalar nelerdir? Vücutta uygun enerji sağlamanın sürdürülmesi öyle kritiktir ki hem beslenmeyi hem de enerji tüketimini düzenleyen uzun ve kısa süreli çeşitli kontrol sistemleri bulunmaktadır. Daha sonraki birkaç bölümde bu kontrol sistemleri ve onların şişmanlık ve açlık gibi fizyolojik koşullardaki işlevlerini anlatacağız.

BESLENMEYİ DÜZENLEYEN SİNİRSEL MERKEZLER

Açlık hissi midedeki ritmik kasılmalar ve huzursuzluk gibi birçok fizyolojik etkiler ile ilişkilidir ve kişiyi uygun bir besin kaynağı aramaya yöneltir. *İştah,* belirli tipte bir *besine karşı isteği* belirtir ve besinin niteliğini seçme konusunda kişiye yardım eder. Besin isteğinin karşılanmasından sonra, *tokluk* duygusu oluşur. Bu duyguların hepsi çevresel ve kültürel faktörler tarafından etkilenirler. Bunlar aynı zamanda beyin ve özellikle hipotalamustaki, özgül merkezler tarafından kontrol edilir.

Hipotalamus Açlık ve Tokluk Merkezlerini İçerir. Hipotalamusun çeşitli sinirsel merkezleri beslenmenin kontrolüne katılır. *Hipotalamusun lateral çekirdekleri açlık merkezi olarak görev yapar.* Bu alanın uyarılması hayvanın oburca yemesine neden olur (hiperfaji). Öte yandan lateral hipotalamusun harabiyeti, besine karşı isteği ortadan kaldırır ve belirgin kilo kaybı, kas zayıflığı ve metabolizmanın azalmasına yol açar. Lateral hipotalamik beslenme merkezi besin aramak için motor dürtüleri uyarmak suretiyle çalışır.

Hipotalamusun ventromedyal çekirdekleri başlıca tokluk merkezi olarak görev yaparlar. Bu merkezin beslenme ile ilgili tokluk duyusu oluşturduğu ve beslenme

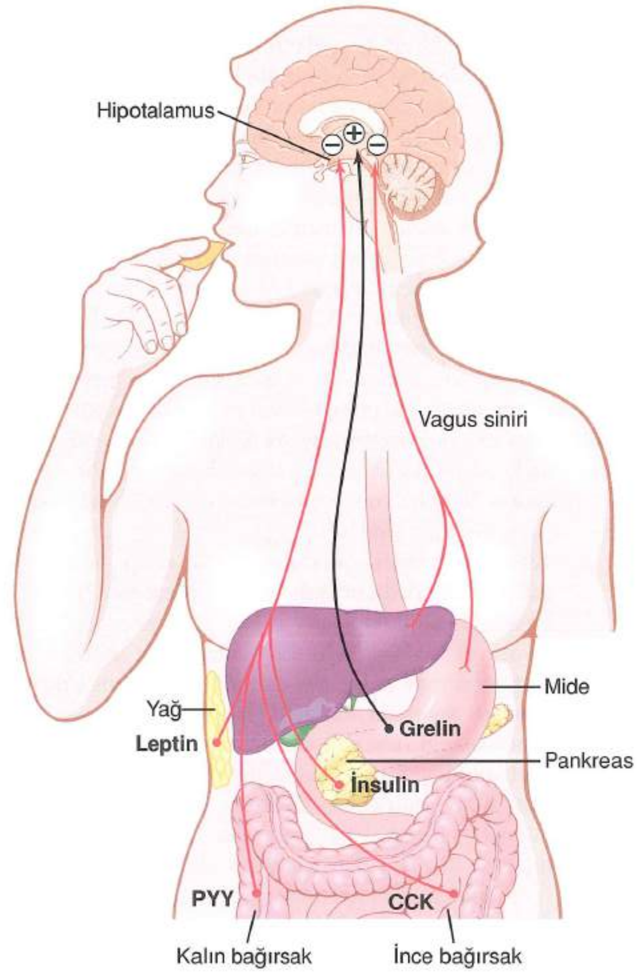
merkezini engellediğine inanılmaktadır. Bu alanın elektriksel olarak uyarılması tam tokluk yaratır. Bu durumda, çok iştah açıcı yemekler bulunsa bile, hayvan yemeği reddeder (*afaji*). Aksine bu alanın haraplanması, oburluğa ve hayvanın aşırı şişmanlamasına, bazen normal büyüklüğünün dört katına ulaşıncaya kadar, sürekli yemesine yol açar.

Hipotalamusun *paraventriküler, dorsomedyal ve arkuat çekirdekleri* de besin alımını düzenlemede majör rol oynamaktamaktadır. Örneğin paraventriküler çekirdeklerin lezyonları sıklıkla aşırı yemeye neden olurken, dorsomedyal çekirdeklerdeki lezyonlar genellikle yeme davranışını baskılar. Daha sonra tartışılacağı gibi, arkuat çekirdekler, sindirim sisteminden ve yağ dokusundan salınan çok sayıda hormonun besin alımını ve enerji harcanmasını düzenlemek üzere etkilerinin birleştiği bir hipotalamus bölgesidir.

Hipotalamus nöronları arasında yoğun bir kimyasal etkileşim vardır ve bu alanlar hep birlikte yeme davranışını kontrol eden ve tokluk hissini veren olayları düzenler. Bu çekirdekler ayrıca tiroit ve adrenal bezlerin yanısıra pankreasın adacık hücrelerinden salgılanan hormonlar dahil, enerji dengesi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli olan birçok hormonun salgılanmasını da etkiler.

Hipotalamus ayrıca (1) mide-bağırsak kanalından gelen duysal bilgileri (midenin dolu olması gibi), (2) kanda tokluk hissi veren besin maddeleri ile ilgili kimyasal sinyalleri (glikoz, amino asitler ve yağ asitleri), (3) gastrointestinal hormonlardan gelen sinyalleri (4) yağ dokusundan serbestleyen hormonlardan gelen sinyalleri (5) beslenme davranışını etkileyen serebral korteks kaynaklı sinyalleri (görme, koku ve tat) de alır. Hipotalamusa gelen bu girdilerin bazıları, **Şekil 72-1** de gösterilmiştir.

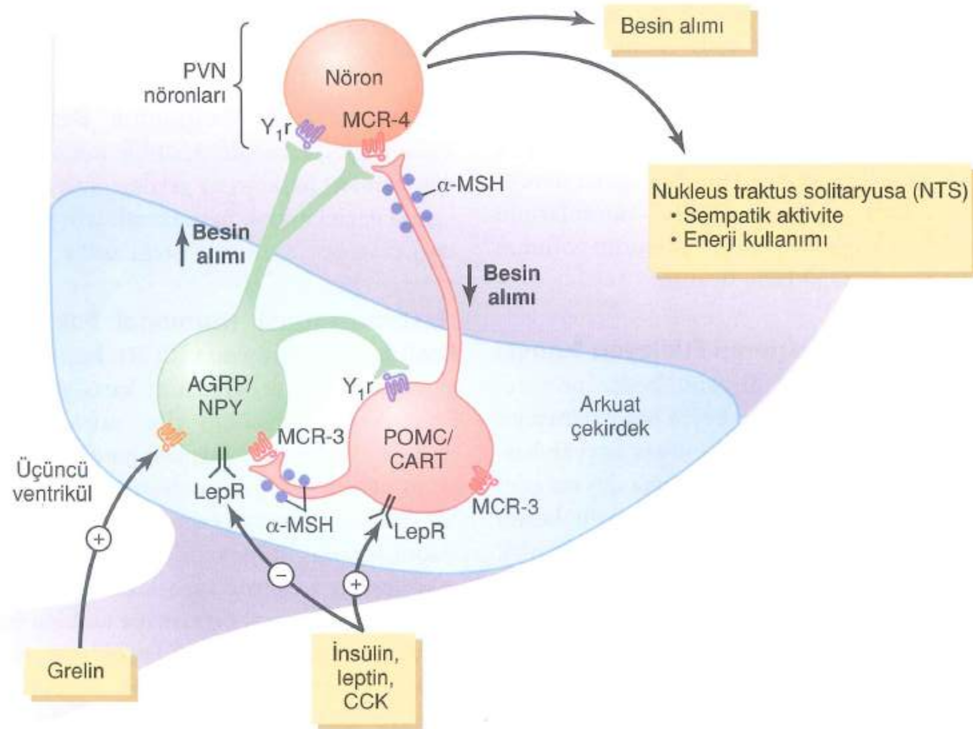
Hipotalamusun açlık ve tokluk merkezlerinde beslenmeyi etkileyen nörotransmiter ve hormonlar için yüksek yoğunlukta reseptörler bulunur. Deneysel çalışmalarda beslenme davranışı ve iştahı değiştirdiği gösterilmiş birçok maddenin birkaç tanesi **Tablo 72-2** de liste halinde verilmiş ve beslenmeyi uyaran, (1) *iştah açıcı (oreksijenik)* maddeler, veya (2) beslenmeyi engelleyen, *iştah azaltıcı (anoreksijenik)* maddeler şeklinde sınıflandırılmıştır.



Şekil 72-1. Beslenmenin kontrolü ile ilgili geribildirim mekanizmaları. Midedeki, gerim reseptörleri vagus sinirinde duysal aferent yolları etkinleştirir ve beslenmeyi kısıtlar. Besinin sindirilmesiyle salgılanan gastrointestinal hormonlar; peptid YY (PYY), kolesistokinin (CCK) ve insülin, daha fazla yemeyi baskılar. Grelin özellikle açlık sırasında mideden salgılanır ve iştahı uyarır. Leptin, yağ hücrelerinden salgılanan, yapımı yağ kütlesindeki artışla birlikte artan bir hormondur; besin alımını baskılar.

Hipotalamusta Beslenmeyi Uyaran veya Engelleyen Sinir Hücreleri ve Nörotransmiterler. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde iştah ve enerji tüketimini kontrol eden iki farklı tip sinir hücresi bulunmaktadır (**Şekil 72-2**): (1) α-melanosit-uyarıcı hormon (α-MSH) ile birlikte kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) üreten *proopiyo-melanokortin (POMC) nöronları* ve (2) *iştah açıcı maddeler olan nöropeptit Y (NPY)* ve *aguti-ilişkili protein (AGRP) üreten nöronlar.* POMC nöronlarının uyarılması yiyecek alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır, oysa NPY-AGRP nöronlarının aktif hale getirilmesi yiyecek alımını artırır ve enerji tüketimini azaltır. Bu nöronlar arasında önemli ölçüde etkileşim vardır ve daha sonra tartışılacağı gibi bu nöronlar *leptin, insülin, kolesistokinin (CCK)* ve *grelin* gibi iştah düzenleyen çeşitli hormonların etkileri için başlıca hedeflerdir. Gerçekten, arkuat çekirdeklerin nöronları enerji depolarını düzenleyen birçok sinirsel ve periferik sinyallerin toplandığı bir yerdir.

POMC nöronlarının salgıladığı α-MSH özellikle *paraventriküler çekirdeklerin* nöronlarında bulunan *melanokortin reseptörlerini* etkiler. En az 5 tip melanokortin reseptörü (MCR) bulunsa da *MCR-3* ve *MCR-4* özellikle besin alımı ve enerji dengesini düzenlemede önemlidir. Bu reseptörlerin aktifleştirilmesi enerji tüketimini arttırırken yiyecek alımını azaltır. Aksine MCR-3 ve MCR-4'ün baskılanması besin alımını önemli ölçüde artırır ve enerji tüketimini azaltır. Enerji tüketimini artırmak üzere,



Şekil 72-2. Enerji dengesinin arkuat çekirdeklerdeki iki nöron tipiyle denetlenmesi: (1) pro-opiyomelanokortin (POMC) nöronları; α-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH) ve kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) salgılar, besin alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. (2) aguti-ilişkili protein (AGRP) ve nöropeptit Y üreten nöronlar; besin alımını artırır ve enerji harcanmasını azaltır. POMC nöronlarından salınan α-MSH, nukleus traktus solitaryusa ulaşan sinir yollarını aktive eden paraventiküler çekirdeklerdeki melanokortin reseptörlerini uyarır, sempatik aktiviteyi ve enerji harcanmasını artırır. AGRP, MCR-4 antagonisti olarak davranır. İnsülin, leptin ve kolesistokinin (CCK), AGRP-NPY nöronlarını baskılar ve komşu POMC-CART nöronlarını uyarır; böylece besin alımını azaltan hormonlardır. Grelin mideden salgılanan, AGRP-NPY nöronlarını uyaran, besin alımını arttıran bir hormondur. LepR: leptin reseptörü; Y_1R nöropeptit Y_1 reseptörü. *(Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nature Rev Genetics 3: 589, 2002'den alınarak yeniden çizilmiştir.)*

Tablo 72-2 Hipotalamusta Beslenme ve Tokluk Merkezlerini Etkileyen Nörotransmiter ve Hormonlar

Beslenmeyi Azaltanlar (Anoreksijenik)	Beslenmeyi Arttıranlar (Oreksijenik)
α-Melanosit uyarıcı hormon (α-MSH)	Nöropeptit Y
Leptin	Aguti-ilişkili protein (AGRP)
Serotonin	Melanin-yoğunlaştırıcı hormon (MCH)
Noradrenalin	Oreksin A ve B
Kortikotropin serbestletici hormon	Endorfinler
İnsülin	Galanin
Kolesistokinin	Aminoasitler (Glutamat ve γ-aminobütirik asit
Glukagon-benzeri peptit	Kortizol
Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART)	Grelin
Peptit YY (PYY)	Endokanabioidler

MCR4'ün aktifleşmesinde kısmen paraventriküler çekirdeklerden *traktus solitaryus çekirdeğine* giden sinir yollarının aktifleşmesi aracılık eder ve sempatik sinir sistemi aktivitesini uyarır. Ancak, POMC nöronları ve MCR-4, besin alımı ve enerji tüketimini düzenlediği öne sürülen ve NTS'yi kapsayan beyin sapı nöronlarında da bulunmaktadır.

Hipotalamik melanokortin sistemi vücudun enerji depolarını düzenlemede güçlü bir rol oynar ve melanokortin yolunun kusurlu sinyal oluşturması aşırı şişmanlıkla ilişkilidir. Gerçekten, çoğunlukla tek-genli olarak ifade edilen MCR-4 mutasyonları insanlarda şişmanlığa yol açar ve bazı çalışmalar MCR-4 mutasyonlarının çocuklarda erken yaşlarda başlayan aşırı şişmanlığın %5-6'sını oluşturduğunu göstermektedir. Aksine, melanokortin sisteminin aşırı aktifleşmesi iştahı azaltır. Bazı çalışmalar bu aktifleşmenin şiddetli enfeksiyonlar, kanser tümörleri veya üremi ile ilişkili iştahsızlığa yol açmasında rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hipotalamusun iştah açıcı nöronlarından serbestlenen AGRP, MCR-3 ve MCR-4'ün doğal bir antagonistidir ve olasılıkla melanokortin reseptörlerini uyaran α-MSH'ın etkilerini baskılayarak beslenmeyi artırır (bkz. **Şekil 72-2**). Besin alımının normal fizyolojik kontrolünde

AGRP'nin rolü bilinmemektedir; ama insan ve farelerde gen mutasyonlarına bağlı olarak aşırı AGRP oluşumu, aşırı beslenme ve şişmanlıkla bağlantılıdır.

Arkuat çekirdeklerin iştah açıcı nöronlarından da NPY serbestlenmektedir. Vücudun enerji depoları azaldığında iştah uyaran NPY'yi serbestletmek için, iştah açıcı nöronlar aktifleştirilir. Aynı zamanda POMC nöronlarının deşarjındaki azalmaya bağlı olarak, melanokortin yolunun aktivitesi azalır ve iştah daha fazla uyarılır.

Beslenmenin Mekanik Süreçlerini Etkileyen Sinirsel Merkezler. Beslenmenin diğer bir yönü, beslenme sürecinin mekanik bir iş olmasıdır. Eğer beyin hipotalamusun altından, mezensefalonun üzerinden kesilirse hayvan beslenme ile ilgili temel mekanik davranışlarına devam edebilir. Tükürük salgılayabilir, dudaklarını yalayabilir, besini çiğneyebilir ve yutabilir. Yani, *beslenmenin temel mekaniği, beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir.* Diğer merkezlerin işlevi, alınan besinlerin miktarını kontrol etmek ve daha sonra beslenmenin mekaniği ile ilgili merkezleri uyarmaktır.

Hipotalamustan daha yukarıdaki merkezler de, beslenmenin, özellikle iştahın kontrolünde önemli rol oynarlar. Bu merkezler, hipotalamus ile yakından ilişkisi olan *amigdala* ve *prefrontal korteksi* içerir. Bölüm 54'te koku duyusu ile ilgili tartışmadan anımsanacağı gibi, koku sinir sisteminin başlıca bölümlerinden biri, amigdalanın bölümleridir. Amigdalanın lezyonları, bazı alanlarının beslenmeyi arttırdığını, bazılarının ise engellediğini göstermiştir. Ayrıca, amigdalanın bazı alanlarının uyarılması, beslenmenin mekanik eylemini kolaylaştırır. Amigdalanın iki taraflı harabiyetine bağlı en önemli etki, besinlerin seçimi ile ilgili "psişik körlük"tür. Diğer bir deyişle, hayvan (ve olasılıkla insanlar) yediği besinin tipi ve kalitesini kontrol eden iştahı ya da en azından iştahın bir bölümünü kaybeder.

BESLENME MİKTARINI DÜZENLEYEN ETKENLER

Beslenme miktarının düzenlenmesi ikiye ayrılabilir. Bunlardan *kısa süreli düzenleme,* öncelikle öğünlerde aşırı yemeyi önlemekle ilgilidir. *Uzun süreli düzenleme,* öncelikle vücut enerji depolarının normal miktarını uzun süre korumakla ilgilidir.

Beslenmenin Kısa Süreli Düzenlenmesi

Aşırı miktarda ve hızlı bir şekilde yemek yiyen aç bir insanda, yeterli miktarda yedikten sonra yemeyi durduran olay nedir? Vücudun enerji depolarında değişme olması için yeterli süre yoktur ve bu besinlerin kana emilebilmeleri için saatler gerekmektedir. Buna rağmen, kişi aşırı miktarda yemez; kendisi için yeterli olduğu ölçüde beslenir. Aşağıda bu amaçla işlev yapan hızlı geribildirim sinyal çeşitleri sıralanmıştır.

Gastrointestinal Dolgunluk Beslenmeyi Baskılar. Mide-bağırsak kanalı, özellikle mide ve duodenum gerildiği zaman, baskılayıcı gerilme sinyalleri beslenme merkezini geçici olarak baskılamak için başlıca vagus yoluyla taşınır ve böylece yeme isteği azalır (bkz. **Şekil 72-1**).

Gastrointestinal Hormonal Faktörler Beslenmeyi Baskılar. *Kolesistokinin (CCK),* başlıca duodenuma giren yağa yanıt olarak salgılanır; kana girer ve 63, 64 ve 65. Bölümlerde tartışıldığı gibi, safra kesesinin kasılması, midenin boşalması, bağırsak hareketi ve mide asit sekresyonu gibi çeşitli gastrointestinal işlevleri etkilemek için, bir hormon olarak görev yapar. Bununla birlikte CCK, duodenumda bölgesel duysal sinirlerdeki reseptörleri etkinleştirir ve beyne vagus aracılığıyla mesaj göndererek doymaya ve yemeyi bırakmaya katkıda bulunur. CCK'nın etkisi kısa sürelidir ve tek başına kronik olarak uygulanması vücut ağırlığında önemli bir etkiye sahip değildir. Böylece CCK'nın başlıca görevi, yemek esnasında aşırı yemeyi önlemektir, ancak öğün sıklığı veya toplam enerji tüketiminde önemli bir rol oynamaz.

Peptit YY (PYY) mide-bağırsak kanalının her tarafından, özellikle ileum ve kolondan salgılanır. Besin alımı PYY'nin salgılanmasını uyarır. Yemeğin sindirilmesinden 1 ile 2 saat sonra kandaki yoğunluğu doruk düzeye ulaşır. PYY'nin bu doruk düzeyleri sindirilen kalorinin miktarından ve yiyeceğin bileşiminden etkilenir. Yağ içeriği yüksek yemeklerden sonra daha yüksek PYY düzeyleri görülür. Farelere PYY enjeksiyonlarının 12 saat veya daha fazla süreyle besin alımını azalttığı gösterildiği halde, insanlarda iştahın düzenlenmesinde bu gastrointestinal hormonun önemi henüz bilinmemektedir.

Tam olarak anlaşılmasa da, ince bağırsaklarda besinin bulunması *glukagon benzeri peptit (GLP)* salgılanmasını uyarır ve bunu pankreastan *insülinin* yapımının ve salgılanmasının artışı izler. Glukagon benzeri peptit ve insülinin her ikisi de iştahı baskılamaya eğilimlidir. Böylece yemek yemek, çeşitli gastrointestinal hormonların salıverilmesini uyararak doyma duyusunu ve daha fazla besin alımının sürdürülmesini azaltır (bkz. **Şekil 72-1**).

Grelin - Bir Gastrointestinal Hormon - Beslenmeyi Arttırır. *Grelin* başlıca midenin oksintik hücreleri tarafında salgılanan bir hormondur; ancak daha az miktarda ince bağırsaklardan da salgılanır. Kan grelin düzeyleri açlık sırasında yükselir; yemekten hemen önce doruğa çıkması ve sonra hızla düşmesi, beslenmeyi uyarmada olası bir rolü olduğunu gösterir. Ayrıca deney hayvanlarında grelin verilmesi besin alınmasını artırır ki, bu da grelinin bir iştah açıcı hormon olma olasılığını daha fazla destekler. Bununla birlikte, insanlardaki rolü hala tam bilinmemektedir.

Ağız Reseptörleri Beslenmeyi Ölçer. Özofagus fistülü olan bir hayvana büyük miktarda besin verildiğinde, besin derhal vücuttan uzaklaştığı halde, ağızdan önemli miktarda besin geçtikten sonra açlık derecesi azalır. Bu etki, mide-bağırsak kanalı hiç dolmadığı halde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle çiğneme, tükürük salgısı, yutma ve tat gibi beslenme ile ilgili çeşitli oral etkenlerin besin ağızdan geçerken miktarını "ölçtüğü" ve belirli bir miktar besin geçtikten sonra hipotalamustaki beslenme merkezinin baskılandığı ileri sürülmektedir. Ancak bu ölçme mekanizmasının etkinliği gastrointestinal dolgunluğa göre oldukça az, etki süresi de genellikle 20-40 dakika kadardır.

Beslenmenin Orta ve Uzun Süreli Düzenlenmesi

Uzun süre aç bırakılmış bir hayvana sınırsız besin sunulduğunda, hayvan her zaman yediğinden daha fazla miktarda tüketir. Buna karşılık, haftalarca zorla fazladan beslenmiş bir hayvan da kendi isteğine göre beslenmeye bırakıldığında çok az yer. Böylece, vücudun beslenmeyi kontrol eden mekanizması, beslenme durumuna göre işlev yapmaktadır.

Glikoz, Amino Asitler ve Lipitlerin Kan Yoğunluğunun Açlık ve Beslenmeye Etkisi. Kan glikoz derişimindeki azalmanın acıkmaya neden olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Buna, *açlık ve beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili glikostatik teori* adı verilmiştir. Kan amino asit yoğunluğu, keto asitler gibi lipitlerin yıkım ürünleri ve bazı yağ asitleri derişiminin de, aynı şekilde etki ettiğinin son zamanlardaki benzer çalışmalar ile gösterilmesi, *aminostatik* ve *lipostatik* teorilerin gelişmesine neden olmuştur. Üç ana besinden herhangi biri azaldığında, hayvan otomatik olarak o besini fazla yer ve sonunda kan metabolit yoğunlukları normale döner.

Beynin belirli özgül alanlarının işlevi ile ilgili nörofizyolojik çalışmalar ve aşağıdaki gözlemler; glikostatik, aminostatik ve lipostatik teorileri kanıtlamıştır: (1) *Kan glikoz düzeyinde artma, hipotalamusun ventromedyal ve paraventriküler çekirdeklerindeki tokluk merkezinde bulunan glikoza duyarlı nöronların ateşleme hızını artırır.* (2) Kan glikoz düzeyindeki böyle bir artma aynı zamanda *lateral hipotalamusun açlık merkezinde glikoza-duyarlı nöronlar* olarak bilinen nöronların *deşarjını azaltır.* Ayrıca, bazı amino asitler ve lipit maddeler, aynı nöronların ya da bunlarla yakından ilişkili nöronların deşarj hızını etkiler.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Beslenme. Bir hayvan soğuğa maruz kaldığı zaman aşırı yemek yeme, sıcağa maruz kaldığı zaman da daha az yeme eğilimi gösterir. Bu durum, hipotalamustaki sıcaklık düzenleyici sistemle (Bölüm 74'e bakınız) besin alımını düzenleyen sistem arasındaki etkileşmeden kaynaklanır. Soğukta besin alımının artışı (1) metabolizma hızını yükseltmesi, (2) yalıtkanlık için yağ artışı sağlaması nedeniyle, soğuk koşullarını iyileştirme yönünden önemlidir.

Yağ Dokusundan Kaynaklanan Geribildirim Sinyalleri Beslenmeyi Düzenler. Vücutta depolanan enerjinin büyük kısmı yağ şeklinde bulunur. Yağ dokusunun miktarı insanlar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Bu enerji deposunu düzenleyen nedir ve neden insanlar arasında farklılıklar vardır?

İnsan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar gösteriyor ki hipotalamus, yağ hücrelerinden salgılanan bir peptit hormon olan *leptin'in* işlevleri aracılığıyla enerji deposunu algılar. Yağ dokusunun miktarı arttığında (aşırı enerji depolama sinyali), yağ hücreleri leptin yapımını artırır; kana verilen leptin beyne gider; kan-beyin bariyerini kolaylaştırılmış difüzyonla geçer ve hipotalamusta çeşitli bölgelerde, özellikle arkuat ve paraventriküler çekirdeklerin POMC nöronlarında leptin reseptörlerine bağlanır.

Bu hipotalamik çekirdeklerde leptin reseptörlerinin uyarılması, yağ depolamasını azaltan çeşitli etkileri başlatır: (1) hipotalamusta *NPY* ve *AGRP* gibi iştah uyarıcılarının yapımı azalır; (2) α-MSH'nın salıverilmesi ve melanokortin reseptörlerinin aktifleşmesine yol açan *POMC nöronları aktive edilir;* (3) hipotalamusta *kortikotropin-serbestleştirici hormon* gibi maddelerin yapımı artar; (4) metabolizma hızını ve enerji tüketimini artıran *sempatik sinir aktivitesi artar* (hipotalamustan vazomotor merkeze uzanan sinir yolları aracılığıyla); (5) pankreasın hücrelerinden *insülin salgılanması azalır* sonucu enerji depolanması azalır. Böylece, leptin yağ dokusunda yeterli düzeyde enerji depolandığını ve daha fazla besin almaya gerek olmadığını beyne bildiren önemli bir sinyaldir.

Mutasyon yoluyla yağ hücrelerinde leptin yapımı önlenen veya hipotalamustaki leptin reseptörlerinde hasar meydana gelmiş fareler ya da insanlarda hiperfaji ve morbid şişmanlık gelişmiştir. Ancak, şişman insanların büyük bir bölümünde leptin yapımında bir bozukluk saptanmamıştır. Çünkü plazma leptin düzeyleri yağ dokusunun artışı ile orantılı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, bazı fizyologlar şişmanlığın *leptine dirençle* ilişkili olabileceğine, şişman kişilerde leptin reseptörlerinde veya normalde leptin ile aktifleşen reseptör sonrası sinyal yollarında bozukluk olabileceğine inanmaktadır. Bu kişiler çok yüksek leptin varlığına rağmen, yemeye devam etmektedirler.

Şişman kişilerde yağ dokusu artışını önlemede leptinin başarısızlığı ile ilgili bir diğer açıklama, yüksek leptin düzeylerine rağmen aşırı beslenmenin sürdürülmesine yol açabilen sosyokültürel faktörlerin varlığının yanısıra,

beslenmeyi kontrol eden birçok düzenleyici sistemin bulunmasıdır.

Uzun Süreli Düzenlemenin Özeti. Beslenmenin uzun süreli düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli geribildirim yolları hakkında bilgimiz kesin olmamakla birlikte, aşağıdaki ifadeyi öne sürebiliriz: Vücudun enerji depoları normalin altına düştüğü zaman, hipotalamus ve beynin diğer alanlarındaki beslenme merkezlerinin aktivitesi yükselir ve kişi yiyecek arama gibi artmış açlık belirtileri sergiler. Öte yandan, enerji depoları (başlıca yağ depoları) arttığında, kişi açlık duygusunu kaybeder ve tokluk durumu oluşur. Besin alınması ile enerji harcanmasını düzenleyen kesin geribildirim mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ama, son yıllarda bu konuda hızlı gelişmeler olmaktadır ve birçok yeni oreksijenik ve anoreksijenik etken keşfedilmiştir.

Beslenmeyle İlgili Hem Uzun Hem de Kısa Süreli Düzenleyici Sistemlere Sahip Olmanın Önemi

Beslenmeyle ilgili olarak, tüm enerji geribildirim mekanizmalarını içine alan uzun süreli düzenleyici sistem, dokularda besin depolarının sabit tutulmasına ve depoların aşırı azalması veya artmasını önlemeye yardım eder. Kısa süreli düzenleyici uyarılar ise diğer iki önemli amaca hizmet eder. Birincisi, insan veya hayvanın her öğünde az miktarda yemesini sağlarlar. Böylece besinler gastrointestinal kanaldan sabit şekilde geçerler ve sindirim, emilim ve depolanma mekanizmalarının hepsi, belli dönemlerde aşırı artmak yerine en uygun hızda çalışabilir. İkincisi, kişinin öğünlerde aşırı miktarda yemesini önlemeye yardım ederler ve bu yolla metabolik depolama sistemlerini aşacak miktarlarda besinin emilmesi engellenmiş olur.

Şişmanlık (Obezite)

Şişmanlık, vücut yağının fazlalığı şeklinde tanımlanabilir. Vücut yağ içeriğini temsil eden bir ölçüt olan, beden kitle indeksi (BKİ), aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$\text{BKİ} = \frac{\text{Kg cinsinden ağırlık}}{\text{m}^2 \text{ cinsinden boy}}$$

Klinik anlamda, BKİ'si 25 ila 29,9 kg/m^2 arasında olan bireyler fazla kilolu, 30 kg/m^2'den büyük olanlar şişman olarak isimlendirilir. BKİ vücut yağ kütlesi hakkında doğrudan bilgi vermez ve fazla kas kütlesinden dolayı bazı kişilerin BKİ'si yüksek bulunur. Şişmanlığı tanımlamanın daha iyi bir yolu, toplam vücut yağının yüzdesini gerçek olarak ölçmektir. Şişmanlık, çoğu kez erkeklerde toplam vücut yağının yüzde 25 veya daha üzeri, kadınlarda yüzde 35 veya daha üzeri olması şeklinde tanımlanır. Vücut yağ yüzdesi; deri kalınlığı, biyoelektriksel direnç veya sudaki ağırlık gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilse de bu yöntemler şişmanlığı belirlemek için nadiren kullanılır; klinik uygulamada çoğu kez BKİ kullanılır.

Şişmanlığın siroz, hipertansiyon, kalp krizi, felç ve böbrek hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda risk oluşturucu etkisinin, deri altı veya kalçalar gibi vücudun alt kısımlarındaki yağ depolarından çok, iç organlarla (karın) ilgili yağlardaki artışla çok sıkı ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin çoğunluğu abdominal şişmanlığın göstergesi olarak bel çevresini ölçer. Amerika Birleşik Devletlerinde erişkinlerde abdominal şişmanlığı göstermek için erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm'den fazla bel çevresi veya erkeklerde 0.9, kadınlarda 0.85'den fazla bel/kalça oranı genellikle dikkate alınır.

Amerika Birleşik Devletlerinde ve birçok sanayileşmiş ülkede çocuk ve erişkinde şişmanlığın görülme sıklığı hızla artmaktadır ve son on yılda yüzde 30'dan daha yükseğe ulaşmıştır. Birleşik Devletlerde erişkinlerin yaklaşık yüzde 65'i fazla kilolu ve yüzde 33'ü obezdir.

Şişmanlık Enerji Alımının Enerji Tüketimine Göre Fazla Olmasından Kaynaklanır

Vücuda tüketilenden fazla enerji (besin şeklinde) girdiğinde vücut ağırlığı artar ve aşırı enerji yağ şeklinde depo edilir. Bu nedenle enerji çıkışından fazla enerji girişi aşırı yağlanmaya (şişmanlık) yol açar. Vücuda fazladan giren her 9,3 Kalori için 1 gram yağ depo edilir.

Şişman kişilerde karaciğer ve vücudun diğer dokuları önemli ölçüde lipit biriktirse de, yağ başlıca deri altı ve periton boşluğundaki yağ hücrelerinde depolanır. Yağ depolanması ile ilgili metabolik süreçler Bölüm 69'da tartışılmıştır.

Önceleri yağ hücresi sayısının sadece bebeklik ve çocukluk çağında arttığına ve çocuklarda aşırı enerji alımının yağ hücresi sayısı ve yağ hücresi büyüklüğünde hafif artışlarla ilişkili *hiperplastik şişmanlığa* yol açtığına inanılırdı. Aksine erişkinlerde ortaya çıkan şişmanlığın sadece yağ hücresi büyüklüğünde artışa bağlı, *hipertrofik şişmanlık* olduğu sanılırdı. Ancak, son çalışmalar yeni yağ hücrelerinin yaşamın herhangi bir döneminde fibroblast benzeri preadipositlerden farklılaşabildiğini ve erişkinlerde şişmanlık gelişiminde yağ hücresi büyüklüğünde artışla birlikte, sayılarında da artış olduğunu göstermiştir. Aşırı şişman bir kişi, dört katı kadar yağ hücresine sahiptir ve zayıf birine göre herbir yağ hücresi iki kat lipit içermektedir.

Bir kişi şişmanlayınca ve vücut ağırlığında bir dengeye ulaşıldığında, enerji tüketimine karşı enerji alımı eşit duruma gelir. Bir kişinin ağırlık kaybetmesi için enerji alımı enerji tüketiminden *az* olmalıdır.

Şişmanlığın Nedenleri Olarak Azalmış Fiziksel Aktivite ve Anormal Beslenme

Şişmanlığın nedenleri karmaşıktır. Beslenme ve enerji metabolizmasının yönlendirilmesinde genlerin önemli rol oynamasına rağmen, yaşam tarzı ve çevresel faktörler birçok şişman kişide baskın rol oynayabilir. Son 20 ila 30

yılda şişmanlığın görülme sıklığındaki hızlı artış, bu konuda yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin önemli rolüne işaret eder, çünkü, genetik değişiklikler bu kadar hızlı oluşamaz. Ancak çoğu endüstrileşmiş ve gelişen ülkede obezite sıklığının artışında genetik faktörlerin oluşturduğu yatkınlıkla birlikte çevresel etkenlerin katkısı olabilir.

Hareketsiz Yaşam Şişmanlığın Başlıca Nedenidir. Düzenli fiziksel aktivite ve fiziksel antrenmanın kas kitlesini artırdığı ve vücut yağ kitlesini azalttığı bilinmektedir. Halbuki yetersiz fiziksel aktivite genellikle kas kitlesinde azalma ve yağ dokusunda artışla sonuçlanır. Örneğin televizyon seyretmeyi uzun süre sürdürmek gibi sedanter davranışlar ile şişmanlık arasında sıkı bir ilişki olduğunu çalışmalar göstermiştir.

Ortalama bir birey hergün kullanılan enerjinin yüzde 25 ile 30'unu kas aktivitesine ayırır ve bir işçide bu oran yüzde 60 ile 70 kadar yüksek olabilir. Şişman kişilerde fiziksel aktivite artışı genellikle enerji tüketimini besin alımına oranla arttırır ve önemli ağırlık kaybına yol açar. Tek bir yoğun egzersiz bile fiziksel aktivite sona erdikten sonra bazal enerji tüketimini birkaç saat artırabilir. Kas etkinliği bedende enerji harcanmasını sağlayan en önemli yol olduğu için, artan fiziksel etkinlik yağ depolarının azaltılmasını sağlayan etkili bir yöntemdir.

Anormal Beslenme Davranışı Şişmanlığın Önemli Bir Nedenidir. Beslenmeyi düzenleyen güçlü fizyolojik mekanizmalara rağmen anormal beslenme, aşırı enerji alımı ve şişmanlığa yol açabilen önemli çevresel ve psikolojik faktörler bulunmaktadır.

Daha önce tartışıldığı gibi çevresel faktörlerin önemi, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek enerjili yiyeceklerin (özellikle yağlı yiyecekler) bol olduğu, çoğu sanayileşmiş ülkelerde şişmanlığın görülme sıklığındaki hızlı artıştan anlaşılmaktadır.

Bazı kişilerde psikolojik faktörler şişmanlığa katkıda bulunabilir. Örneğin; bir ebeveynin ölümü, şiddetli bir hastalık veya ruhsal çöküntü gibi yoğun stres durumlarında veya sonrasında insanlar çoğu kez fazla kilo alırlar. Bu durum, yemek yemenin ruhsal gerginliği kaldırma aracı olabileceğini göstermektedir.

Şişmanlığın Olası Bir Nedeni Olarak Çocuklukta Aşırı Beslenme. Şişmanlığa katkıda bulunan bir faktör, sağlıklı bir beslenme alışkanlığının, herbir öğünü tam doyurucu olan günde üç öğün olması gerektiği şeklindeki yaygın düşüncedir. Birçok genç çocuk bu alışkanlığa aşırı ilgili aileleri tarafından zorlanır ve bu çocuklar yaşamları boyunca bu alışkanlığı uygulamaya devam ederler.

Yeni yağ hücrelerinin oluşumu özellikle yaşamın ilk birkaç yılında hızlıdır ve yağ depolanması arttıkça yağ hücrelerinin sayısı da artar. Şişman çocuklarda yağ hücrelerinin sayısı çoğu kez normal çocuklardakinin yaklaşık üç katı kadardır. Bu nedenle, çocukların özellikle bebeklik, daha az ölçüde de çocukluğun daha ileri çağlarında aşırı beslenmesinin yaşam boyu şişmanlığa yol açabileceği bildirilmektedir.

Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar. Beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili bir önceki tartışmada, hipotalamusun ventromedyal çekirdeklerindeki lezyonların hayvanda aşırı yemek yeme sonucu şişmanlığa yol açtığına işaret edilmişti. Ayrıca, hipotalamusa doğru uzanan hipofiz tümörü olan kişilerin bir çoğunda gelişen ilerleyici şişmanlık, insanlarda hipotalamus harabiyeti sonucunda şişmanlığın gelişebileceğini göstermektedir.

Şişman kişilerde hemen hemen hiçbir zaman hipotalamus lezyonu bulunmamış olsa da, şişmanlarda hipotalamus veya diğer nörolojik beslenme merkezlerinin işlevsel düzenlenmesinin şişman olmayanlardan farklı olması mümkündür. Ayrıca beslenmeyi kontrol eden sinir yollarında nörotransmiterler ya da reseptörlerle ilgili sorunlar da olabilir. Şişman bir kişide vücut ağırlığı diyetin kesin olarak kısıtlanmasıyla normale indirilirse, normal bir kişiye oranla çok daha şiddetli acıkma duyması bu kuramı destekler. Bu durum, şişman insanda, beslenme merkezinin "ayar noktasınının" normal insana göre, vücuttaki besin deposunun çok daha üzerindeki bir düzeye ayarlandığını gösterir.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar göstermektedir ki beslenmeleri kısıtlandığında şişman hayvanların hipotalamusunda açlığı arttıran ve ağırlık kaybına karşı koyan belirgin nörotransmiter değişiklikleri meydana gelmektedir. Bu değişikliklerden bazıları, NPY gibi iştah arttırıcı nörotransmiterlerin yapımında artış, leptin ve α-MSH gibi iştah azaltıcı maddelerin yapımında azalmayı içerir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, diyet ile oluşturulan ağırlık kaybına, açlığı uyaran hormonların düzeyinde artış ve açlığı azaltan hormonların (örneğin, leptin) düzeyinde azalmanın eşlik ettiğini doğrulamıştır. Bu hormonal değişikliklerin ağırlık kaybından sonra en az bir yıl süreyle devam etmesi, tek başına diyetle kilo kaybını sürdürmeyi başarmanın niçin çoğu kimse için çok zor olduğunu belki kısmen açıklar.

Şişmanlığın Bir Nedeni Olarak Genetik Faktörler. Şişmanlık kesinlikle aileseldir. Yine de genetiğin şişmanlığa katkısındaki kesin rolünü belirlemek güçtür; çünkü aile üyeleri genellikle aynı beslenme alışkanlıklarını ve fiziksel etkinlik kalıplarını paylaşır. Güncel kanıtlar, obezitenin yüzde 20-25'inin genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Genler; (1) beslenme merkezleri, (2) yağ depolanması ve enerji tüketimini düzenleyen yollardan bir veya birkaçının bozukluğuna yol açarak şişmanlığa katkıda bulunabilir. Şişmanlığın üç monogenik (tek-genli) nedeni vardır (1) *MCR-4 mutasyonları*, şişmanlığın en yaygın monojenik şeklidir; (2) çok seyrek görülen leptin geni mutasyonlarının neden olduğu *doğuştan leptin eksikliği* ve (3) yine çok seyrek görülen *leptin reseptörünün mutasyonları*. Şişmanlığın tüm bu monogenik formları şişmanlığın sadece çok küçük bir yüzdesini oluşturur. Vücut yağının dağılımı ve miktarını etkileyen çevresel faktörlerle birçok genin etkileşerek değişime uğraması olasıdır.

Şişmanlığın Tedavisi

Şişmanlığın tedavisi, enerji girişini enerji tüketiminin altına indirmeye ve istenilen ağırlık kaybı gerçekleşinceye kadar bir negatif enerji dengesinin sürdürülmesi temeline dayanır.

Bir başka deyişle, ya enerji alımının azaltılması ya da enerji tüketiminin arttırılması gerekir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, aşırı kilolu ve orta derecede şişman (BKİ'si 25'den büyük, ancak 35 kg/m²'den küçük) kişilere her hafta yaklaşık 500 g ağırlık kaybetmek için günlük kalori alımında 500 kilokalorilik azaltmayı tavsiye etmektedir. BKİ'si 35 kg/m²'den büyük kişiler için hergün 500-1000 kilokalorilik daha ağır bir enerji kısıtlaması tavsiye edilir. Böyle bir enerji eksikliği başarılabilir ve sürdürülebilirse her hafta 500 g ile 1 kg veya 6 ay sonra yaklaşık yüzde 10 ağırlık kaybına yol açar. Ağırlık kaybetmeye kalkışan çoğu insan için fiziksel aktivitenin artması, uzun süre başarılı ağırlık kaybetmenin önemli bir öğesidir.

Enerji alımını azaltmak için düzenlenen diyetlerin çoğunda, diyetin büyük kısmı beslenme değeri olmayan selülozlu "dolgu" maddelerinden oluşturulur. Bu dolgu maddesi mideyi gererek, açlık duygusunu kısmen kaldırır. Aşağı sınıf hayvanların çoğunda, böyle bir işlem besin alımını daha da artırır; ancak insanlarda besin alımı bazen açlık kadar beslenme alışkanlıklarıyla da kontrol edildiğinden, insanlar çoğu kez kendi kendilerini kandırabilirler. Açlıkla ilgili olarak ileride belirtildiği gibi, diyet sırasında vitamin eksiklerini önlemek önemlidir.

Şişmanlığın tedavisinde *acıkmanın derecesini azaltmak için çeşitli ilaçlar* denenmiştir. Bunlar arasında en önemlisi olan *amfetaminler* (ya da amfetamin türevleri) beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan baskılarlar. Daha yeni bir ilaç olan *sibutramin* ise bir sempatomimetik olup besin alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır, antikonvülzan bir ilaç olan *topiramat* ile kombine olarak kullanılır. Ancak bu ilaçları kullanmak tehlikelidir; çünkü aynı zamanda merkezi sinir sistemini aşırı uyararak, kişiyi sinirli yapar ve kan basıncını yükseltirler. Sık kullanılan bir sempatomimetik olan *sibutramin* ABD'de 2010 yılında obezite tedavisinde kullanım amacıyla satıştan kaldırılmıştır, çünkü yapılan klinik çalışmalar inme ve miyokard enfarktüsü riskini artırdığını göstermiştir. Obezitede kullanımı onaylanan bir diğer ilaç *lorcaserin*'dir, beyinde serotonin reseptörlerini aktive eder ve POMC ekspresyonunun artışını kolaylaştırır. Ancak kilo azalması %5-10 daha fazla olmaz.

Diğer bir ilaç grubu bağırsaklarda lipit emilimini değiştirerek etki gösterir. Örneğin, bir lipaz inhibitörü olan *orlistat, yağların bağırsaklardaki sindirimini azaltır.* Bu bir kısım yağın dışkıyla kaybına yol açarak emilimini azaltır. Ancak, dışkı yoluyla yağ kaybı, istenmeyen gastrointestinal yan etkilere ve yağda çözünen vitaminlerin kaybına yol açabilir.

Birçok şişman kişide fiziksel aktivite artışı ile önemli ağırlık kaybı gerçekleştirilebilir. Kişi ne kadar fazla egzersiz yaparsa, günlük enerji tüketimi o kadar artar ve şişmanlık da o derece hızlı kaybolur. Bu nedenle sıklıkla ağır egzersiz, şişmanlık tedavisinin temel bir parçasıdır. Şişmanlığın tedavisi ile ilgilenen klinisyenler, kalori alımında azalmayla birlikte fiziksel aktivite artışını, yaşam tarzındaki değişiklerin ilk adımı olarak tavsiye ederler.

BKİ'si 40'tan büyük morbid şişman hastalar veya BKİ'si 35'ten büyük hipertansiyon veya tip 2 diyabeti olan ciddi hastalıklara eğilimli hastaların vücut yağ kitlesini veya her öğünde yenilen yiyecek miktarını azaltmak için değişik cerrahi girişimler kullanılabilir.

Gastrik baypas cerrahisi, midenin proksimal kısmında küçük bir cebin oluşturulması ve daha sonra değişik uzunlukta olabilen ince bağırsak parçasıyla jejunuma bağlanması ve oluşturulan cebin tellerle midenin geri kalan kısmından ayrılmasını içerir. *Midenin bantlama cerrahisi,* midenin çevresine üst ucuna yakın ayarlanabilir bir bandın yerleştirilmesini içerir; bu ayrıca her bir öğünde yenilen yiyecek miktarını kısıtlayan küçük bir mide cebi oluşturur. Giderek daha yaygın bir biçimde kullanılmaya başlayan üçüncü bir cerrahi yöntem *vertikal manşon gastrektomidir.* Bu yöntemle midenin büyük bir bölümü geriye doğru zımbalanarak çıkarılır. Bu cerrahi yöntemler obez hastalarda genellikle önemli düzeyde kilo kaybı sağlarlar. Gastrik baypas ve vertikal manşon ameliyatları, obezitenin önemli bir komplikasyonu olan *tip II diyabetle hızlı bir remisyon* sağlar, bu etki, önemli bir kilo kaybı ortaya çıkmadan önce görülür. Ancak bu operasyonlar büyük işlemlerdir ve genel sağlık ve mortalite üzerine uzun vadeli etkileri henüz belirsizdir.

Zayıflık, Anoreksi ve Kaşeksi

Zayıflık, şişmanlığın karşıtıdır ve aşırı ağırlık kaybı olarak tanımlanır. Yiyeceklerin yetersizliği ile olabilir veya psikojenik ve hipotalamus bozuklukları ile perifer dokulardan serbestlenen faktörler gibi yeme arzusunu azaltan tüm fizyopatolojik koşullar zayıflamaya neden olabilir. Özellikle kanser gibi ciddi hastalığı bulunan birçok kişide azalan beslenme isteği ciddi ağırlık kaybına götüren artmış enerji tüketimiyle birlikte olabilir.

Anoreksi, kelimenin tam anlamı, "yememe"nin karşıtı olarak *iştah azalmasının neden olduğu yiyecek alımında azalma* şeklinde tanımlanabilir. Bu tanımlama, kişinin daha az yiyecek tüketmesine neden olan ağrı ve bulantı gibi yaygın problemlerin olduğu kanser gibi hastalıklarda anoreksi fizyopatolojisinde merkezi sinirsel mekanizmaların önemini vurgular. *Anoreksia nervosa,* kişinin besinlere karşı tüm isteğini kaybettiği, hatta yiyeceklerin midesini bulandırdığı ve sonuç olarak, şiddetli zayıflamanın görüldüğü psişik bir durumdur.

Kaşeksi, tek başına yiyecek alımındaki azalmanın neden olduğundan daha fazla ağırlık kaybına götüren artmış enerji tüketimiyle ilgili metabolik bir bozukluktur. İştahsızlık ve kaşeksi, birçok kanser tipi veya edinsel immün yetmezlik sendrom (AIDS)'lu hastalarda, "tükenme sendromunda" ve kronik inflamatuvar hastalıklarda genellikle birlikte görülür. Hemen hemen tüm kanser tipleri, hem iştahsızlık hem de kaşeksiye neden olur ve kanser hastalarının yarısından fazlasında hastalık sırasında anoreksi-kaşeksi sendromu gelişir.

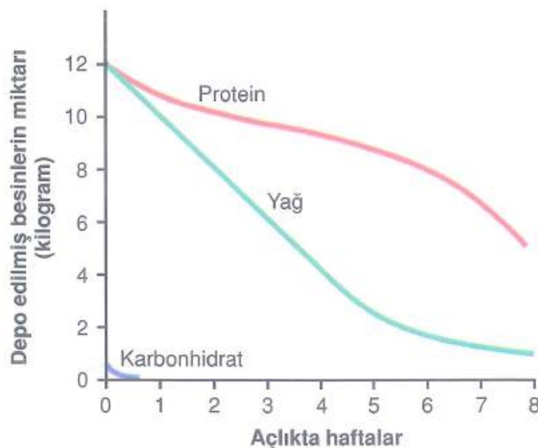
Merkezi sinirsel ve çevresel faktörlerin kanserin tetiklediği anoreksi ve kaşeksiye katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. *Tümör nekrozis faktör-a, interlökin-6, interlökin-1 β* ve bir *proteoliz-tetikleyici faktörü* içeren çeşitli yangısal sitokinlerin iştahsızlık ve kaşeksiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar sitokinlerin çoğu, hipotalamusta *melanokortin sistemini* aktifleştirerek iştahsızlığa aracılık etmektedir. Beslenmeyi azaltmada sitokinler veya tümör ürünleri ile melanokortin yolu arasında karşılıklı

etkileşimin kesin mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Ancak, deney hayvanlarında hipotalamustaki melanokortin reseptörlerinin blokajı, bu reseptörlerin iştahsızlık ve kaşeksi yapıcı etkilerini neredeyse tümüyle önlemektedir. Bununla birlikte, kanser hastalarında iştahsızlık ve kaşeksinin fizyopatolojik mekanizmalarını daha iyi anlamak ve onların beslenme durumlarını ve sağkalımlarını düzeltmek için araştırmalar yapmak gerekmektedir.

Açlık

Açlıkta Vücut Dokularındaki Besin Depolarının Boşalması. Dokular enerji için karbonhidratların kullanımını, yağ ve proteinlere tercih ederlerse de vücuttaki karbonhidrat depolarının miktarı ancak birkaç yüz gramdan ibarettir (başlıca karaciğer ve kaslardaki glikojen) ve vücut işlevleri için gerekli enerjiyi ancak yarım gün kadar karşılayabilirler. Bu nedenle, açlığın ilk birkaç saati dışında açlığın en büyük etkisi, dokuda yağ ve proteinlerin gittikçe azalmasıdır. Yağlar en önemli enerji kaynağını oluşturduğundan, (normal bir kişide karbonhidrat enerjisinin 100 katı) azalma hızları **Şekil 72-3**'de gösterildiği gibi vücuttaki bütün yağ depoları boşalıncaya kadar kesintisiz devam eder.

Protein azalması üç evrede oluşur: İlk olarak hızlı bir azalma, sonra yavaş azalma ve nihayet ölümden kısa bir süre önce tekrar hızlı bir azalma gerçekleşir. Başlangıçtaki hızlı azalma, kolayca mobilize olabilen proteinin metabolizmaya yöneltilmesi veya glikoza çevrilmesi ve başlıca beyin tarafından glikoz metabolizması için kullanılmasından kaynaklanır. Açlığın erken evresinde mobilize olabilen protein depoları tükenince, geri kalan protein kolaylıkla mobilize olmaz. Bu durumda, glikoneojenez hızı üçte bir veya beşte bir oranında azalır ve protein tüketim hızları da büyük ölçüde azalır. Glikozun azalmış olması yağların büyük ölçüde kullanılmalarına yol açar ve yağ yıkım ürünlerinden bir kısmının keton cisimlerine dönüşümlerini sağlayan bir dizi olayı başlatır. Bu durum Bölüm 69'da tartışılan ketoza yol açar. Keton cisimleri, glikoz gibi kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyin hücreleri tarafından enerji için kullanılır. Böylece, bu durumda beynin enerjisinin yaklaşık üçte ikisi keton cisimlerinden, özellikle de beta-hidroksibütirattan sağlanmış olur. Bu olaylar dizisi, bu yolla vücudun protein depolarını kısmen de olsa korumuş olur.



Şekil 72-3. Açlığın vücuttaki besin depolarına etkisi.

Sonunda yağ depolarının tamamen boşaldığı ve enerji kaynağının yalnızca proteinlerden ibaret olduğu bir durum ortaya çıkar. Bu durumda protein yedekleri yeniden hızla azalmaya başlar. Proteinler, hücresel işlevlerin sürdürülmesi için de gerekli olduğundan, vücut proteinleri normal düzeyin yarısına indiğinde ölüm kaçınılmaz olur.

Açlıkta Vitamin Eksiklikleri. Bazı vitaminlerin, özellikle suda eriyen vitaminlerin (B vitaminleri ve C vitamini) depoları açlıkta uzun süre devam edemez. Açlıkta bir hafta veya daha uzun bir süre sonra genellikle hafif bir vitamin eksikliği baş gösterir ve birkaç hafta sonra da ağır vitamin eksiklikleri ortaya çıkar. Böylece, ölüme götüren güçsüzlüğe bu eksiklikler eklenmiş olur.

Vitaminler

Günlük Vitamin Gereksinimleri. Vitamin, vücudun hücrelerinde yapılamayan, normal metabolizma için küçük miktarlarda gerekli olan organik bir bileşiktir. Diyette vitaminlerin eksikliği önemli metabolik bozukluklara neden olabilir. **Tablo 72-3**, erişkin bir kişinin günlük ihtiyacı olan önemli vitaminlerin miktarlarını göstermektedir. Bu gereksinimler, vücut büyüklüğü, büyüme hızı, egzersiz düzeyi ve hamilelik gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişir.

Vitaminlerin Vücutta Depolanması. Vitaminler bütün hücrelerde az miktarda depolanır. Bazı vitaminler ise büyük ölçüde karaciğerde depolanır. Örneğin, karaciğerde depolanan A vitamini, hiç vitamin almayan bir kişiye 5-10 ay kadar yetebilir. Karaciğerin D vitamini deposu, hiç D vitamini almayan bir kişi için genellikle 2-4 ay kadar yeterlidir.

Suda çözünen çoğu vitaminler, özellikle C ve B vitaminlerinin birçoğunun deposu nispeten küçüktür. Diyette C vitamininin yokluğu birkaç hafta içinde belirtilere neden olabilir ve 20 ila 30 hafta içinde skorbüt'den ölüme sebep olabilir. Diyetinde B kompleks vitaminleri eksik olan bir

Tablo 72-3 Günlük Vitamin Gereksinimleri.

Vitamin	Miktar
A	5000 IU
Tiyamin	1.5 mg
Riboflavin	1.8 mg
Niyasin	20 mg
Askorbik asit	45 mg
D	400 IU
E	15 IU
K	70 μg
Folik asit	0.4 mg
B_{12}	3 μg
Piridoksin	2 mg
Pantotenik asit	Bilinmiyor

kişide, eksikliğin klinik belirtileri bazen birkaç günde ortaya çıkar (karaciğerde bağlı formda bulunan bir yıl veya daha fazla yetebilen B_{12} vitamini hariç).

A Vitamini

A vitamini, hayvansal dokularda *retinol* şeklinde bulunur. Bu vitamin bitkisel besinlerde bulunmaz. Ancak, A vitaminine dönüştürülen *provitaminler* birçok bitkisel gıdalarda bol miktarda bulunur. Bunlar sarı ve kırmızı *karotenoid pigmentlerdir,* kimyasal yapıları A vitaminine benzediği için karaciğerde A vitaminine dönüştürülebilirler.

A Vitamini Eksikliği "Gece Körlüğü"ne ve Epitel Hücre Büyümesinde Bozukluklara Neden Olur. A vitamininin vücut metabolizmasındaki temel işlevi, Bölüm 50'de tartışıldığı gibi, gözün retinasındaki pigmentlerinin oluşturulmasında kullanılmasıdır. Görme pigmentlerinin oluşumu için A vitamini gerekir ve bu nedenle gece körlüğünü önler.

Vücuttaki hücrelerin çoğunun normal büyümesi ve özellikle çeşitli tipteki epitel hücrelerinin çoğalması ve normal gelişimi için de A vitamini gereklidir. A vitamini eksikliğinde vücudun epitel yapıları keratinize olmaya başlar. A vitamini eksikliği (1) derinin pullanması ve bazen akne; (2) genç hayvanlarda iskelet gelişiminin duraklaması dahil, büyüme yetersizliği; (3) özellikle testislerde germinal epitelin atrofisiyle birlikte üremenin bozulması, dişide bazen cinsel döngünün kesintiye uğraması; ve (4) korneanın keratinizasyonu sonucu kornea bulanıklıkları ve körlük şeklinde kendini belli eder.

A vitamini eksikliğinde hasara uğrayan epitel yapılarında örneğin, gözün konjuktivası, idrar ve solunum yollarında sıklıkla enfeksiyon görülür. Bu nedenle A vitaminine "antienfeksiyon" vitamini denilmiştir.

Tiyamin (B_1 Vitamini)

Tiyamin metabolik sistemlerde başlıca *tiyamin pirofosfat* şeklinde görev yapar. Bu bileşik bir *kokarboksilaz* olarak, başlıca pirüvik asit ve öteki α-keto asitlerin dekarboksilasyonunda, Bölüm 68'de tartışıldığı gibi, bir protein dekarboksilazla birlikte çalışır.

Tiyamin eksikliğinde *(beriberi),* dokularda pirüvik asit ve bazı amino asitlerin kullanılması azalırken, yağların kullanılması artar. Bu nedenle, tiyamin özgül olarak karbonhidratların ve birçok amino asitlerin son metabolizmaları için gereklidir. Bu besinlerin kullanımlarının azalmış olması, tiyamin eksikliğinde görülen birçok bozukluklardan sorumludur.

Tiyamin Eksikliği Merkezi ve Periferik Sinir Sisteminde Lezyonlara Yol Açar. Merkezi sinir sistemi enerjisinin hemen hemen tamamı karbohidratların metabolizmasına bağımlıdır. Tiyamin eksikliğinde, sinir dokusunun yüzde 50-60 oranında azalan glikoz tüketimi, yağ metabolizmasından türeyen keton cisimlerinin kullanımı ile karşılanır. Tiyamin eksikliğinde, merkezi sinir sisteminin nöron hücrelerinde sıklıkla kromatoliz ve şişmeye rastlanır. Kötü beslenen nöron hücrelerine özgü olan bu değişiklikler, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölümleri arasındaki iletişimi bozabilir.

Tiyamin eksikliği, hem periferik ve hem de merkezi sinir sisteminde sinir liflerinin *miyelin kılıflarında dejenerasyona* yol açabilir. Periferik sinirlerdeki bu lezyonlar, sık olarak bu sinirlerin aşırı uyarılabilirlik kazanmalarına neden olur. Bu durum, bir veya birkaç periferik sinir boyunca yayılan ağrılara yol açar, "polinörit" denilen hastalık tablosu ortaya çıkar. Ayrıca, medulla spinalisteki sinir yollarında paralizi yaratan dejenerasyonlar görülür. Bazen paralizi bulunmasa bile, kaslar atrofi sonucu ileri derecede güçsüz kalırlar.

Tiyamin Eksikliği Kalbin Gücünü Azaltır ve Periferik Vazodilatasyona Yol Açar. Şiddetli tiyamin eksikliği olan bir kişide kalp kasının zayıflamasına bağlı olarak ergeç kalp yetmezliği gelişir. Ayrıca kanın kalbe dönüşü de normalin iki katına çıkabilir. Bu durum, tiyamin eksikliğine bağlı periferik vazodilatasyondan kaynaklanır. Bu da olasılıkla, dokularda metabolik enerji azlığına bağlı oluşan bölgesel vasküler dilatasyona bağlıdır. Bu nedenle, tiyamin eksikliğinin kalpteki etkileri, kısmen kalbe dönen kan miktarının artmasından, kısmen de kalp kasının zayıflamasından kaynaklanır. Bazı kişilerde, tiyamin eksikliğinde kalp yetersizliğine bağlı olarak büyük ölçüde *periferde ödem* ve *assit* gelişir.

Tiyamin Eksikliği Gastrointestinal Sistem Bozukluklarına Yol Açar. Tiyamin eksikliğinde, sindirim bozukluğu, şiddetli kabızlık, anoreksi, mide atonisi ve hipoklorhidri gibi gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. Bu etkilerin tümü, gastrointestinal sistemdeki düz kaslar ve bezlerin karbonhidrat metabolizmasından yeterli enerjiyi sağlayamamalarına bağlanabilir.

Polinörit, kardiyovasküler semptomlar ve gastrointestinal bozuklukları kapsayan aşırı tiyamin eksikliği tablosu, özellikle kardiyovasküler semptomlar baskın olduğu zaman, sıklıkla *beriberi* olarak adlandırılır.

Niyasin

Nikotinik asit de denilen niyasin, vücutta nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) şeklinde koenzim olarak fonksiyon yapar. Bu koenzimler hidrojen alıcısıdır; çeşitli tiplerdeki dehidrojenazlar aracılığıyla besin maddelerinden ayrılan hidrojen atomlarıyla birleşirler. Bu koenzimlerin etkileri Bölüm 68'de anlatılmıştır. Niyasin eksikliğinde, dehidrojenasyon normal hızda sürdürülemez ve buna bağlı olarak hücrelerin işlev yapan elemanlarına besinlerden oksidatif enerji sağlanması normal hızda gerçekleşemez.

Niyasin eksikliğinin erken dönemlerinde kas güçsüzlüğü ve bezlerden salgıların azalması gibi basit fizyolojik değişiklikler gözlenir. Ancak, ciddi yetersizlikte, dokuların ölümü kaçınılmazdır. Merkezi sinir sisteminin pek çok bölümünde patolojik lezyonlar ortaya çıkar ve kalıcı bunama veya çeşitli tiplerde psikozlar gelişir. Ayrıca, deride mekanik iritasyona ya da güneş ışınına maruz kalan yerlerde çatlamalar, pigmentli alanlar oluşur. Bu durum, iritasyonun yaptığı hasara karşı derinin tamir yeteneğinin kaybolduğunu göstermektedir.

Niyasin eksikliğinde, ağız ve gastrointestinal kanalın diğer bölümlerindeki muköz zarlarda yoğun iritasyon ve buna bağlı çeşitli gastrointestinal bozukluklar ortaya çıkar.

Ciddi vakalarda, yaygın gastrointestinal kanamalara yol açabilir. Bu durum olasılıkla gastrointestinal epitel metabolizmasının yaygın şekilde azalmış olmasına ve epitel tamirinin düzgün gerçekleşememesine bağlıdır.

Pellagra adı verilen klinik tablo ve köpeklerde görülen *siyah dil hastalığı*, niyasin eksikliğine bağlı durumlardır. Belli ölçüde niyasine dönüştürülebilen triptofan amino asidi mısırda az olduğundan, mısırla beslenen insanlarda pellagra çok yaygındır.

Riboflavin (B_2 Vitamini)

Riboflavin, dokularda normal olarak fosforik asitle birleşerek iki koenzim *olan flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleoid (FAD'i* oluşturur. Bunlar da mitokondrilerdeki önemli oksidatif sistemlerde hidrojen taşıyıcısı olarak görev yaparlar. NAD, özgül dehidrojenazlarla birlikte çalışarak, çeşitli besin maddelerinden ayrılan hidrojeni alır ve FMN veya FAD'a verir. En sonunda, hidrojen oksijenle okside olmak üzere, mitokondri matriksine iyon şeklinde serbestlenir. Bu sistem Bölüm 68'de açıklanmıştır.

Deney hayvanlarında riboflavin eksikliği ağır dermatit, kusma, ishal, kaslarda spastisiteye yol açar; sonunda kaslar zayıflar; koma ve vücut sıcaklığının düşmesini daha sonra ölüm izler. Ağır riboflavin eksikliği vakalarındaki birçok belirtiler, niyasin eksikliğinde görülenlerin aynısıdır. Her iki durumda da bozuklukların hücrelerde oksidatif süreçlerin baskılanmasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

İnsanlarda riboflavin eksikliğinin, deney hayvanlarındakilere benzer belirgin düşkünlüklere yol açacak kadar ağır şekilde ortaya çıktığı olgular görülmemiştir. Ancak hafif derecede riboflavin eksikliğine sıklıkla rastlamak mümkündür. Bu tip eksiklik, sindirim bozukluklarına, deride ve gözlerde yanma duygusuna, ağız köşelerinde çatlama, baş ağrıları, mental depresyon, unutkanlığa vb. yol açar.

Riboflavin eksikliğinin belirtileri nisbeten hafif olmakla beraber, sıklıkla tiyamin ve niyasin veya ikisinin eksikliği ile ortaya çıkar. *Pellagra, beriberi, şupru ve kwashiorkor'u* kapsayan birçok eksiklik sendromları, birçok vitaminlerin birlikte eksikliklerinin yanısıra beslenme bozukluğunun diğer etkilerinden kaynaklanabilir.

Vitamin B_{12}

Aşağıda gösterilen ortak prostetik gruba sahip birçok *kobalamin* bileşikleri B_{12} vitamini aktivitesi gösterirler. Hemoglobin moleküllerindeki demire benzer şekilde koordinasyon bağlarına sahip olan bu prostetik grubun, kobalt içerdiğine dikkat ediniz. Kobalt atomunun da demir gibi, başka maddelerle geridönüşlü olarak birleşerek işlev yapması olasıdır.

B_{12} Vitamini Eksikliği Pernisiyöz Anemiye Yol Açar. B_{12} vitamini bir hidrojen alıcı koenzim olarak çeşitli metabolik işlevleri yürütür. En önemli işlevi, gen eşlenmesinde gerekli bir basamak olan ribonükleotidin deoksiribonükleotide indirgenmesinde bir koenzim gibi hareket etmesidir. Bu B_{12} vitamininin iki önemli işlevini açıklayabilir: (1) büyümeyi hızlandırma ve (2) eritrositlerin yapımını ve olgunlaşmasını hızlandırma. Bu ikinci işlevi, Bölüm 33'de B_{12} vitamini eksikliğinde eritrositlerin olgunlaşma yetersizliğine bağlı gelişen pernisiyöz anemi ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

B_{12} Vitamini Eksikliği Medulla Spinalisteki Kalın Sinir Liflerinde Demiyelinizasyona Yol Açar. B_{12} vitamini eksikliği olan kişilerde, özellikle medulla spinalisin arka kolonlarındaki ve bazen de yan kolonlarındaki sinir liflerinde demiyelinizasyon görülür. Bunun bir sonucu olarak, pernisiyöz anemili birçok insanda perifer duyuların kaybı fazladır ve şiddetli vakalarda paralizi bile ortaya çıkar.

B_{12} vitamini eksikliğinin yaygın nedeni, bu vitaminin besinlerde bulunmayışı değil, ileum mukozasından emilimi için gerekli olan ve mide bezlerinin paryetal hücreleri tarafından salgılanan *intrensek faktörün* eksikliğidir. Bu konu Bölüm 33 ve 67'de tartışılmıştır.

Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit)

Çeşitli pteroyilglutamik asitler, "folik asit etkisi" gösterirler. Folik asit, işlevlerini hidroksimetil ve formil gruplarını taşıyarak gerçekleştirir. *Vücuttaki belki de en önemli görevi, DNA sentezinde gerekli olan pürinlerin ve timinin sentezidir.* Bu nedenle folik asit, B_{12} vitamini gibi, hücresel genlerin eşlenmesi için gereklidir. Bu belki folik asidin en önemli işlevlerinden birini oluşturan, büyümeyi hızlandırıcı etkisini açıklayabilir. Gerçekten de, diyette bulunmadığı zaman hayvan çok az büyüme gösterir.

Folik asit, B_{12} vitamininden daha güçlü bir şekilde büyümeyi hızlandırır. Bölüm 33'de tartışıldığı gibi, B_{12} vitaminine benzer şekilde eritrositlerin olgulaşmasında da önemlidir. Ancak B vitamini ve folik asit, eritrositlerin büyümesinde ve olgunlaşmasında özgül ve farklı kimyasal işlevler yürütürler. Folik asit eksikliğinin önemli sonuçlarından biri, pernisiyöz anemide görülene hemen tamamen benzeyen *makrositer anemi* gelişmesidir. Bu durum, çoğu kez yalnız folik asitle etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

Piridoksin (B_6 Vitamini)

Piridoksin hücrelerde *piridoksal fosfat* şeklinde bulunur ve amino asit ve protein metabolizmasıyla ilgili birçok kimyasal reaksiyon için koenzim olarak görev yapar. *En önemli rolü, amino asitlerin sentezindeki transaminasyon olayındaki koenzim görevidir.* Sonuç olarak piridoksin, metabolizmanın, özellikle protein metabolizmasının birçok kilit noktalarında rol oynar. Aynı zamanda, bazı amino asitlerin hücre zarlarından taşınmasında da görev yaptığı kabul edilmektedir.

Diyette piridoksin eksikliği, aşağı sınıf hayvanlarda dermatite neden olabilmekte, büyüme hızını duraklatabilmekte, karaciğer yağlanmasına ve anemiye yol açabilmektedir. Mental faaliyetleri bozduğuna dair kanıtlar da vardır. Nadiren, çocuklarda piridoksin eksikliğine bağlı konvülsiyon, dermatit ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozuklukların ortaya çıktığı bilinmektedir.

Pantotenik Asit

Pantotenik asit vücutta başlıca, hücrelerde birçok metabolik rolleri olan *koenzim A (CoA)* ile bağlanır. Bölüm 68 ve 69'da ayrıntılı olarak tartışılan bu görevlerden ikisi şunlardır: (1) Dekarboksile pirüvik asidin, sitrik asit döngüsüne

girmeden önce asetil-CoA'ya çevrilmesi ve (2) yağ asidi moleküllerinin çok sayıda asetil-CoA moleküllerine yıkılması. *Böylece pantotenik asidin yokluğu, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının her ikisini de baskılayabilir.*

Pantotenik asit eksikliği aşağı sınıf hayvanlarda büyümeyi geciktirir; üreme faaliyetlerini engeller; tüylerin kırlaşmasına, dermatit, karaciğer yağlanması ve böbreküstü korteksinde hemorajik nekroza yol açabilir. İnsanda kesin bir eksiklik sendromu kanıtlanmamıştır. Bu belki de, bu vitaminin hemen hemen bütün besinlerde bulunması ve vücutta az miktarda yapılabilmesine bağlıdır. Ancak bu özellikler pantotenik asidin vücuttaki metabolik sistemler için gerçekten değerli olmadığı anlamına gelmez, belki de öteki vitaminler kadar gereklidir.

Askorbik Asit (C Vitamini)

Askorbik Asit Eksikliği Kollajen Liflerin Zayıflamasına Yol Açar. Askorbik asit, kollajenin yapısal bir bileşiği olan hidroksiprolinin oluşumundaki hidroksilasyon aşamasını hızlandıran *pirolil hidroksilazın* aktivasyonu için gereklidir. Askorbik asit olmadan vücudun hemen hemen bütün dokularında yapılan kollajen lifler kusurlu ve zayıftır. Bu nedenle, C vitamini, derialtı dokusu, kıkırdak, kemik ve dişlerde liflerin büyümesi ve dayanıklılığı için gereklidir.

Askorbik Asit Eksikliği Skorbüte Neden Olur. Geçmişte, sıklıkla uzun deniz yolculuklarında görülen 20-30 hafta süreli askorbik asit eksikliği *skorbüte* neden olurdu. Hastalığın bazı etkileri aşağıda belirtilmiştir. Skorbütün en önemli etkilerinden biri, *yaraların iyileşmesinin gerçekleşememesidir.* Bu durum hücrelerde kollajen liflerin birikiminin eksikliği ve hücrelerarası bağlayıcı maddelerin yetersizliğinden kaynaklanır. Sonuçta, genellikle birkaç günde iyileşebilen bir yaranın iyileşmesi için ayların geçmesi gerekir.

Askorbik asit yokluğu, *kemik büyümesini duraklatır.* Büyüyen epifizlerdeki hücreler prolifere olmaya devam ederler; ancak hücrelerin arasında yeni kollajen birikimi bulunmadığından kemikleşme eksik kalır ve kemikler büyüme noktalarından kolayca kırılabilir. Askorbik asit eksikliği bulunanlarda, kemikleşmesi tamamlanan kemiklerdeki osteoblastlar, yeni kemik matriksi oluşturamaz. Bunun sonucunda kırılan kemik iyileşmez.

Skorbütte (1) endotel hücreleri uygun şekilde birbirine yapışmadığı ve (2) damar çeperinde normal olarak bulunan kollajen fibriller yetersiz kaldığı için, *kan damarlarının çeperleri aşırı kırılgandır.* Özellikle kapillerler kolayca yırtılabilir ve bütün vücutta peteşi şeklinde pek çok kanama görülür. Derinin altındaki kanamalar bazen bütün vücudu kaplayan purpura halinde görülür. Askorbik asit eksikliğini test etmek için, üst kola tansiyon aletinin manşonu ile basınç uygulayarak peteşi oluşup oluşmadığı gözlenir. Bu işlem kanın venöz dönüşünü engeller ve kapiller basıncı yükseltir. Şiddetli askorbik asit eksikliğinde, ön kol derisinde kırmızı lekeler ortaya çıkar. İleri derecede skorbütte bazen kas hücrelerinde ayrılmalar, dişetlerindeki lezyonlara bağlı dişlerde gevşemeler, ağızda enfeksiyonlar gelişir. Kan kusma, kanlı dışkılama, serebral hemoraji gelişebilir ve nihayet ölümden önce çoğu kez ateş çok yükselir.

D Vitamini

D vitamini gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır ve kemiklerde kalsiyum birikimine yardım eder. D vitamini, ileum epitelinde kalsiyumun aktif taşınmasını hızlandırarak kalsiyum emilimini artırır. Özellikle ince bağırsak epitel hücrelerinde kalsiyum emilimine yardım eden kalsiyum bağlayıcı proteinin oluşumunu artırır. Vücutta kalsiyum metabolizması ve kemik oluşumunda D vitamininin özgül işlevleri Bölüm 80'de sunulmuştur.

E Vitamini

Birbiriyle ilgili birçok bileşik, E vitamini aktivitesi gösterir. İnsanlarda çok nadir olarak E vitamini eksikliği görülür. Aşağı sınıf hayvanlarda E vitamini yokluğu, testiste germinal epitelin dejenerasyonu ile erkeklerde kısırlığa yol açar. E vitamini yokluğu, dişide gebe kaldıktan sonra fetusun rezorbsiyonuna neden olur. E vitamini eksikliğinde görülen bu etkiler nedeniyle, E vitaminine bazen "antisterilite vitamini" adı verilir. Hemen hemen tüm vitaminler gibi, E vitamini eksikliği de normal büyümeyi engeller ve bazen böbrekte tübül hücrelerinin ve kas hücrelerinin dejenerasyonuna neden olur.

E vitamininin başlıca doymamış yağ asitleriyle ilgili olarak görev yaptığına ve doymamış yağların oksidasyonunu engellediğine inanılmaktadır. E vitamini yokluğunda, hücrelerde doymamış yağ asitleri azalır ve mitokondriler, lizozomlar ve hatta hücre zarı gibi organellerde anormal yapısal ve işlevsel değişiklikler görülür.

K Vitamini

K vitamini, tümü kan pıhtılaşmasında önemli olan faktörler olan; faktör II (protrombin), VII (prokonvertin), IX, ve X'a bir karboksil grubu ekleyen karaciğer enzimi için mutlak gerekli bir kofaktördür. Karboksilasyon olmazsa bu pıhtılaşma faktörleri aktif değildir. Bu nedenle, K vitamini eksikliğinde kanın pıhtılaşması gecikir. Bu vitaminin işlevi ve dikumarol gibi bazı antikoagülanlarla ilişkisi Bölüm 37'de daha ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Çeşitli doğal ve sentetik bileşikler, K vitamini aktivitesi gösterir. K vitamini kalın bağırsakta bakteriler tarafından sentez edildiği için, diyette K vitamini eksikliği nedeniyle bir kişide kanamaya eğilimin artması çok nadirdir. Bununla birlikte, normal diyette çok az miktarda bulunduğu için kolon bakterileri çok fazla antibiyotik ilaçların alınmasıyla ortadan kaldırılırsa hızla K vitamini eksikliği gelişir.

Mineral Metabolizması

Sodyum, potasyum, klorür vb. minerallerin birçoğunun işlevleri kitabın ilgili bölümlerinde sunulmuştur. Burada yalnızca minerallerin başka yerde anlatılmayan özgül işlevlerinden söz edilecektir. Vücutta bulunan en önemli mineraller **Tablo 72-4**'de ve günlük gereksinimleri **Tablo 72-5**'de gösterilmiştir.

Magnezyum. Magnezyum hücrelerde potasyumun yaklaşık altıda biri kadar bulunur. Magnezyum birçok hücreiçi enzimatik reaksiyon, özellikle karbonhidrat metabolizması ile ilgili reaksiyonlar için katalizör olarak gereklidir.

Hücredışı sıvının magnezyum konsantrasyonu az olup sadece 1,8-2,5 mEq/litre kadardır. Hücredışı magnezyum konsantrasyonunun artması, sinir sisteminin aktivitesini ve

Tablo 72-4 70 Kilogram Ağırlığındaki Bir Erkeğin Ortalama Vücut Bileşimi

Bileşen	Miktar (gram)
Su	41,400
Yağ	12,600
Protein	12,600
Karbonhidrat	300
Sodyum	63
Potasyum	150
Kalsiyum	1160
Magnezyum	21
Klorür	85
Fosfor	670
Sülfür	112
Demir	3
İyot	0.014

Tablo 72-5 Erişkinlerin Ortalama Günlük Mineral Gereksinimleri

Mineral	Miktar
Sodyum	3,0 g
Potasyum	1,0 g
Klorür	3,5 g
Kalsiyum	1,2 g
Fosfor	1,2 g
Demir	18,0 mg
İyot	150,0 μg
Magnezyum	0,4 g
Kobalt	Bilinmiyor
Bakır	Bilinmiyor
Mangan	Bilinmiyor
Çinko	15 mg

iskelet kaslarında kasılmayı baskılar. Bu ikinci etki kalsiyum verilerek ortadan kaldırılır. Düşük magnezyum konsantrasyonu sinir sisteminde uyarılabilirliği artırır; periferde vazodilatasyona ve özellikle akut miyokard infarktüsünden sonra kardiyak aritmilere yol açar.

Kalsiyum. Kalsiyum, vücutta başlıca kemiklerde kalsiyum fosfat halinde bulunur. Bu konu ve hücredışı sıvıdaki kalsiyum içeriği Bölüm 80'de ayrıntılı bir şekilde tartışılacaktır. Hücredışı sıvılarda kalsiyum iyon miktarının artması kalbin sistolde durmasına yol açabilir ve mental bir depresan gibi etki edebilir. Diğer taraftan düşük kalsiyum düzeyi ise, sinir liflerinde tetaniyle sonuçlanan spontan deşarjlara neden olabilir. Bu durum da Bölüm 80'de tartışılacaktır.

Fosfor. *Fosfat hücreiçi sıvıların ana anyonudur.* Fosfatlar geri dönüşümlü biçimde birçok koenzim sistemlerinin ve metabolik olayların işlemesi için gerekli bileşiklerle birleşme yeteneğine sahiptirler. Fosfatların birçok önemli reaksiyonları, özellikle ATP, ADP ve fosfokreatinin işlevleri ile ilişkili olarak bu konunun diğer bölümlerinde sıralanmıştır. Bölüm 80'de tartışılacağı gibi, kemikler de çok miktarda kalsiyum fosfat içerir.

Demir. Demirin vücuttaki işlevi, özellikle hemoglobin oluşumu ile ilişkisi Bölüm 33'de açıklanmıştır. *Vücuttaki demirin üçte ikisi hemoglobinin yapısında yer alır.* Diğer şekilleri ise, daha az miktarda olmak üzere, karaciğerde ve kemik iliğinde bulunur. Vücudun tüm hücrelerinin mitokondrilerinde demir içeren elektron taşıyıcıları (özellikle sitokromlar) bulunur. Bunlar hücrelerde görülen oksidasyonun çoğu için gereklidir. Bu nedenle demir, dokulara oksijen taşınması ve doku hücrelerinde oksidatif sistemlerin çalışması için mutlaka gereklidir, bunlar olmazsa yaşam birkaç saniye içinde ortadan kalkar.

Vücutta Önemli Eser Elementler. Vücutta çok az miktarda bulunan bazı elementlere *eser element* denir. Bunların besinlerdeki miktarı çok azdır. İçlerinden birinin yokluğunda özgül eksiklik sendromları ortaya çıkar. En önemlilerinden üç tanesi iyot, çinko ve florürdür.

İyot. En iyi bilinen eser element iyottur. Bu element Bölüm 77'de tiroid hormonunun oluşumu ve işlevi ile ilişkili olarak tartışılmıştır. **Tablo 72-4**'de gösterildiği gibi, tüm vücutta ortalama 14 miligram kadar bulunur. İyot, *tiroksin* ve *triiyodotironin* oluşumu için gereklidir. Bu iki tiroit hormonu vücudun tüm hücrelerinde metabolizmanın normal hızda devamı için gereklidir.

Çinko. Çinko birçok enzimin özellikle eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunan *karbonik anhidraz'ın* tamamlayıcı bir parçasıdır. Bu enzim periferdeki kapiller kanın eritrositlerinde karbondioksidin suyla hızlı birleşmesi ve pulmoner kandan karbondioksidin hızla alveollere serbestlenmesinden sorumludur. Karbonik anhidraz gastrointestinal mukoza, böbrek tübülleri ve vücuttaki birçok bezlerin epitel hücrelerinde de büyük miktarda bulunur. Bu nedenle karbondioksit metabolizmasıyla ilgili birçok reaksiyonun yürütülmesi için az miktarda çinko gereklidir.

Çinko aynı zamanda *laktik dehidrojenazın* da bir bileşenidir. Bu nedenle, pirüvik asit ile laktik asidin birbirine dönüşmeleri için önem taşır. Bazı peptidazların yapısında bulunduğundan gastrointestinal sistemde proteinlerin sindirimi için de önemlidir.

Florür. Florür metabolizma için gerekli bir element gibi gözükmemekle birlikte, dişlerin oluşumu sırasında vücutta bulunan az miktardaki florürün daha sonraki yaşamda diş çürüklerini önleme yönünden önemi vardır. Florür dişleri kuvvetlendirmez, ancak bilinmeyen bir yoldan çürümeyi baskılar. Florürün diş minelerindeki hidroksiapatit kristallerinin içinde bulunduğu ve diş çürümelerine neden olan bakteri enzimlerinin aktivasyonu için gerekli birçok eser elementle birleştiği kabul edilmektedir. Böylece, florür varlığında enzimler inaktif kalır ve diş çürümelerine yol açmaz.

Aşırı miktarda florür alınması *floroza* yol açar. Hafif vakalarda dişlerde benekler görülür; daha ağır vakalarda ise kemiklerde genişleme meydana gelir. Bu durumda

florürün, aralarında fosfatazların da bulunduğu bazı metabolik enzimlerdeki eser elementlerle birleşerek, onları kısmen inaktif duruma getirdiği düşünülmektedir. Bu teoriye göre, lekeli dişler ve genişlemiş kemikler odontoblast ve osteoblastlardaki enzim sistemlerinin anormalliğine bağlıdır. Lekeli dişler çürüklerin gelişmesine çok direnç göstermekle beraber, bu dişlerin yapısal dayanıklılığı, lekelenme nedeniyle önemli derecede azalmıştır.

Kaynaklar

da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE: The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. Physiology (Bethesda) 29:196, 2014.

Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:569, 2008.

Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395:763, 1998.

Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. Am J Physiol Endocrinol Metab 294:E817, 2008.

Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA: Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. Nat Rev Neurosci 14:24, 2013.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 4:625, 2003.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity. Am J Hypertens 15:657, 2002.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2007.

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 129(25 Suppl 2):S102, 2014.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.

Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E1000, 2008.

Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? BMJ 328:211, 2004.

Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. Physiology (Bethesda) 22:241, 2007.

Mayer EA: Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci 12:453, 2011.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 443:289, 2006.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 15:367, 2014.

Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev 91:389, 2011.

National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998.

O'Rahilly S: Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 462:307, 2009.

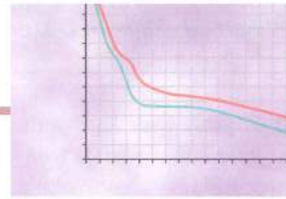
Powers HJ: Riboflavin (vitamin B2) and health. Am J Clin Nutr 77:1352, 2003.

Ramachandrappa S, Farooqi IS: Genetic approaches to understanding human obesity. J Clin Invest 121:2080, 2011.

Sellayah D, Sikder D: Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. Endocrinology 154:3990, 2013.

Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. Hypertension 48:58, 2006.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.



Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı

Adenozin Trifosfat Metabolizmada "Enerjinin Parabirimi" Olarak İşlev Yapar

Bundan önceki birkaç bölümde karbohidrat, yağ ve proteinleri kullanarak büyük miktarda adenozin trifosfat (ATP) sentezi yapıldığına, ATP'nin de birçok hücre işlevi için enerji kaynağı oluşturduğuna işaret edilmişti. Bu anlamda, üretilip tüketilebilen ATP'ye "enerjinin parabirimi" denilmektedir. Gerçekten de enerjinin, çeşitli besin maddelerinden hücrelerin, fonksiyonel sistemlerinin bir çoğuna aktarılması ancak ATP (veya ona çok benzeyen bir nükleotid olan guanozin trifosfat, GTP) yoluyla yapılabilir. ATP'nin birçok özellikleri Bölüm 2'de tanımlanmıştır.

Enerjinin parabirimi olarak, ATP'yi çok değerli yapan, iki yüksek enerji bağının herbirinin ayrılmasıyla (standart koşullarda mol başına yaklaşık 7300 kalori veya 7.3 Kalori (kilo kalori), fizyolojik koşullarda da 12.000 kalori) bol miktarda enerjinin serbestlenmesidir. ATP'nin ayrışmasıyla her bir bağdan serbestleyen enerji, uygun bir aktarım sağlanabiliyorsa, herhangi bir kimyasal reaksiyonun herhangi bir aşaması için yeterlidir. Bazı kimyasal reaksiyonlara 12.000 kalorinin sadece bir kaç yüzü yeterli olduğundan, geri kalanı ısı şeklinde kaybedilir.

ATP Karbohidrat, Yağ ve Proteinlerin Yanması Sonucu Ortaya Çıkar. Daha önceki bölümlerde, çeşitli besinlerin ATP'ye dönüşümünü tartışmıştık. Özetlenirse, ATP aşağıdaki yollarla oluşmaktadır:

1. *Karbohidratların yanması*—temel olarak glikozun, daha az oranda da fruktoz gibi diğer şekerlerin yanması ile oluşur. Bu olay hücre sitoplazmasında anaerobik glikoliz ile, mitokondrilerde ise *aerobik, sitrik asit (Krebs)* döngüsü ile gerçekleşir.
2. *Yağ asitlerinin yanması* mitokondrilerde *beta oksidasyon* ile gerçekleşir.
3. Proteinlerin yanması, amino asitlerin hidrolizini ve aminoasitlerin önce sitrik asit döngüsünün ara bileşiklerine, daha sonra da asetil koenzim A ve karbondioksite yıkılması ile oluşur.

ATP Hücresel Bileşenlerin Sentezine Enerji Sağlar. Hücre içinde ATP gerektiren en önemli olay, proteinlerin sentezi sırasında amino asitler arasındaki peptit bağlarının oluşumudur. Çeşitli peptit bağları için, bağlanan amino asitlerin cinslerine göre, mol başına 500-5000 kalori gerekir. Bölüm 3'den hatırlanacağı gibi, her bir peptit bağının oluşumu için gerekli reaksiyonlar zinciri sırasında, dört yüksek enerjili fosfat bağı tüketilmektedir. Bu harcama, her bir peptit bağında depolanmış 500-5000 kaloriden çok daha fazla, toplam olarak 48.000 kalorilik bir enerji sağlar.

ATP, laktik asitten glikoz ve asetil-CoA'dan yağ asidi sentezinde de kullanılır. Ayrıca, kolesterol, fosfolipitler, hormonlar ve vücuttaki hemen hemen tüm öteki maddelerin sentezinde ATP enerjisi kullanılır. Böbreklerden atılan ürenin amonyaktan yapılmasında bile ATP gerekir. Belki de, böbrekten atılacak olan üre oluşumu için boş yere neden enerji tüketildiği merak edilebilir. Ancak vücut sıvılarında amonyağın son derece toksik olduğu hatırlanırsa, vücut sıvılarındaki amonyak konsantrasyonunu daima düşük düzeyde tutan bu reaksiyonun değeri kolayca anlaşılabilir.

ATP Kas Kasılmasına Enerji Sağlar. Kas kasılması ATP'den gelen enerji olmadan gerçekleşemez. Kas liflerindeki önemli kontraktil proteinlerden biri olan miyozin, ATP'yi adenozin difosfata (ADP) parçalayan bir enzim gibi etki yaparak kasılma için gerekli enerjiyi serbestletir. Kas kasılması olmadan normalde kasta ancak küçük miktarda ATP yıkılır. Kasta kısa süreli en üst düzeyde bir kasılma sırasında ATP kullanım hızı, dinlenim düzeyinin en az 150 katı artabilir. Kas kasılmasında ATP enerjisinin kullanımı ile ilgili ileri sürülen mekanizma Bölüm 6'da tartışılmıştır.

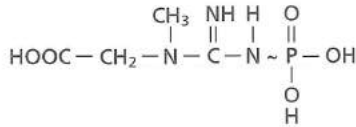
ATP Zarlardan Aktif Taşımaya Enerji Sağlar. Bölüm 4, 28 ve 66'de elektrolitler ve çeşitli besin maddelerinin hücre zarlarından, böbrek tübülleri ve sindirim kanallarından kana aktif transportu tartışılmıştır. Elektrolitlerin büyük kısmı, glikoz, aminoasitler ve asetoasetat gibi maddelerin doğal difüzyonları zıt yönde olsa bile, elektrokimyasal farka karşı aktif olarak taşınırlar. ATP'den sağlanan enerji elektrokimyasal farka karşı koymak için gerekmektedir.

ATP Bezlerin Salgısına Enerji Sağlar. Bez hücrelerinden salgılanan maddelerin yoğunlaştırılması için enerji gerekli olduğundan, maddelerin konsantrasyon farklarına zıt yöndeki emilimleri için geçerli kurallar bezlerin sekresyonuna da uygulanabilir. Ayrıca salgılanacak organik bileşiklerin sentezi için de enerji gereklidir.

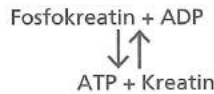
ATP Sinir iletisine Enerji Sağlar. Sinir uyarısının yayılması sırasında tüketilen enerji zarın iki tarafında iyonların konsantrasyon farklılıkları şeklinde depo edilen potansiyel enerjiden sağlanır. Öyle ki, lifin içindeki yüksek potasyum konsantrasyonu ile lif dışındaki düşük potasyum konsantrasyonu bir çeşit enerji kaynağı oluşturur. Aynı şekilde zarın dışındaki yüksek sodyum konsantrasyonu da bir başka enerji deposunu temsil eder. Her aksiyon potansiyelinin lif zarı boyunca geçmesi için gerekli enerji, bu enerji deposundan sağlanır ve her biri için az miktarda potasyumun hücre dışına, az miktarda sodyumun da hücre içine taşınması sağlanır. Daha sonra, aktif taşıma sistemi ATP'den aldığı enerjiyle iyonları zardan geriye taşıyarak eski durumuna getirir.

Fosfokreatin Enerji İçin Bir yedek Depo ve Bir "ATP Tamponu"Olarak İşlev Görür

Enerji transferinin eşlenmesinde ATP son derece önemli olmasına rağmen, hücrelerde yüksek enerjili fosfat bağları içeren en yüksek miktardaki bileşik değildir. ATP gibi yüksek enerjili fosfat bağları içeren *fosfokreatin*, ATP den üç ila sekiz kat daha fazla bulunur. Ayrıca, fosfokreatin'in yüksek enerjili bağı (~), standart koşullarda mol başına yaklaşık 8500 kalori içerir; vücut koşullarında (37°C'de ve reaksiyona giren maddelerin düşük konsantrasyonlarında) ise 13.000 kaloriye kadar çıkar. Bu, ATP moleküllerinde iki yüksek enerjili bağın her birindeki 12.000 kaloriden biraz daha yüksektir. Kreatin fosfatın formülü aşağıda verilmiştir



ATP'nin aksine fosfokreatin, besinlerle hücredeki işlevsel sistemler arasındaki enerji aktarımlarında doğrudan eşleşme ajanı şeklinde hareket etmez. Enerji aktarımını ATP ile karşılıklı olarak yürütürler. Hücrede fazladan ATP bulunduğu zaman, enerjinin büyük bölümü fosfokreatin sentezinde kullanılır; böylece bir enerji deposu sağlanır. ATP kullanılmaya başlandığı zaman, fosfokreatindeki enerji hızla tekrar ATP'ye oradan da hücrelerin işlevsel sistemlerine geri döner. ATP ile fosfokreatin arasındaki bu geri dönüşümlü ilişki aşağıdaki eşitlikle gösterilebilir:



Fosfokreatindeki yüksek enerjili fosfat bağındaki enerji düzeyinin daha yüksek olmasının (mol başına ATP'dekinden 1000-1500 kalori daha yüksek), her defasında yeni ATP oluşumuna yol açan fosfokreatin ve ADP arasındaki reaksiyonu başlatığına, ATP nin enerjisinin çok az miktarda tüketildiği durumlarda bile reaksiyonun hızlı bir şekilde yeni ATP üretimine doğru kaydığına dikkat edin. Fosfokreatinlerdeki enerji yeni ATP sentezi için kullanılır. Böylece, fosfokreatin bulundukça ATP konsantrasyonunun hemen hemen sabit kalması sağlanmış olur. Bu nedenle, biz ATP-fosfokreatin sistemine ATP "tampon" sistemi diyebiliriz. Vücuttaki hemen hemen bütün reaksiyonların hızı bu sabitliğe bağımlı olduğundan, ATP konsantrasyonunun yaklaşık sabit tutulmasının önemi kolayca anlaşılabilir.

Aerobik Enerjiye Karşı Anaerobik Enerji

Anaerobik enerji, besinlerden oksijen tüketimi olmadan elde edilebilen enerji demektir. *Aerobik enerji* ise, besinlerden yalnız oksidatif metabolizma ile elde edilebilen enerji anlamına gelir. Bölüm 68'den Bölüm 70'a kadar olan konularda karbonhidrat, yağ ve proteinlerin hepsinin ATP sentezi için okside edilebildiğine işaret edilmişti. Bunların arasında sadece *karbonhidratlar oksijensiz olarak enerji eldesinde önemli ölçüde kullanılabilirler.* Bu enerji, glikoz ya da glikojenin glikolitik yıkımı sırasında serbestlenir. Her bir glikoz molekülü pirüvik aside yıkılırken 2 mol ATP oluşur. Ancak, depo glikojen pirüvik aside parçalanırken, glikojendeki herbir glikoz molekülü 3 mol ATP verir. Bu farkın nedeni, hücreye giren serbest glikozun parçalanmaya başlamadan önce 1 mol ATP ile fosforilasyonunun gerekmesidir. Halbuki glikojenden gelen glikoz zaten fosforile durumda bulunduğundan ek ATP tüketimi olmaz. *Böylece, anaerobik koşullarda en iyi enerji kaynağı hücrelerdeki depo glikojendir.*

Hipoksi Sırasında Anaerobik Enerji Kullanımı. Anaerobik enerji kullanımının en iyi örneklerinden biri akut hipokside görülür. Bir kişide solunum durduğu zaman, akciğerlerde az miktarda oksijen bulunur ve bir miktar oksijen de hemoglobinde depo edilmiştir. Bu oksijen, metabolik olayları ancak iki dakika kadar sürdürmeye yeterlidir. Yaşamın bu süre dışında devam etmesi için ek bir enerji kaynağı gerekir. Glikoliz ile bir kaç dakika daha yetecek kadar enerji sağlanır. Bu durumda, hücrelerdeki glikojen pirüvik aside parçalanır, pirüvik asit laktik aside dönüşür ve Bölüm 68'de anlatıldığı şekilde hücre dışına difüze olur.

Ani Şiddetli Aktivite Sırasında Anaerobik Enerji Kullanımı Başlıca Glikolizden Sağlanır. Kaslar birkaç saniye çok büyük bir güçte çalışabilir; ancak uzun süreli aktivitede bu güç çok azalır. Enerji sağlamada çok yavaş oldukları için ağır bir aktivitenin ani başlaması sırasında gereken ilave enerjinin çoğu oksidatif süreçlerden sağlanamaz. Bunun yerine, ek enerji anaerobik kaynaklardan sağlanır. Bunlar: (1) kas hücrelerinde mevcut bulunan ATP, (2) hücrelerdeki fosfokreatin ve (3) glikolitik yolla glikojenin laktik aside yıkımı sırasında serbestlenen anaerobik enerji.

Kasta, hücreiçi sıvıdaki en fazla ATP miktarı litrede ancak 5 milimol kadardır. Bu miktar en yüksek derecede kas kasılmasını bir saniyeden fazla devam ettiremez. Hücrelerdeki fosfokreatin miktarı üç-sekiz kat fazla olduğu halde fosfokreatinin hepsi kullanılsa bile yüksek derecede kasılma ancak 5-10 saniye daha devam ettirilebilir.

Glikolizle enerji, oksidatif enerjiye göre çok daha hızlı serbestlenebilir. Bu nedenle, 5-10 saniyeden daha fazla, ancak bir iki dakikadan daha kısa süreli ağır aktivitede enerji, anaerobik glikolizden sağlanır. Sonuç olarak ağır egzersizde kasta glikojen depoları azalırken, kanda laktik asit konsantrasyonu artar. Egzersiz biter bitmez, oksidatif mekanizma laktik asidin yaklaşık beşte dördüne glikoza çevirmek için kullanılır; geri kalanı pirüvik aside dönüşerek sitrik asit döngüsünde yıkılır ve okside edilir. Glikoza geri dönüştürme başlıca karaciğerde yapılır ve glikoz kanla kasa taşınarak orada tekrar glikojen halinde depo edilir.

Ağır Egzersiz Sonrası Fazladan Oksijen Tüketimi Sonucu Geri Ödenen Oksijen Borcu. Ağır bir egzersiz döneminden sonra kişinin derin solunum yaparak en azından birkaç dakika ve bazen bir saate kadar varabilen bir süreyle fazla miktarda oksijen tükettiği görülür. Bu fazla oksijen, (1) egzersiz sırasında biriken laktik asidi glikoza çevirmek, (2) adenozin monofosfat ve ADP'yi ATP'e çevirmek, (3) kreatin ve fosfatı fosfokreatine çevirmek, (4) hemoglobin ve miyoglobine bağlı oksijenin normal konsantrasyonlarını tekrar oluşturmak ve (5) akciğerlerdeki oksijen konsantrasyonunu normal düzeye çıkarmak için kullanılır. Egzersizden sonra oksijenin bu fazladan tüketimine *oksijen borcunun kapatılması* adı verilir.

Oksijenin borcunun ilkeleri Bölüm 85'de spor fizyolojisi ile ilgili olarak daha ayrıntılı ele alınacaktır. Bir kişinin oksijen açığını giderme yeteneği bazı atletik etkinliklerde özellikle önem taşır.

Hücrelerde Enerji Kullanımının Özeti

Bundan önce birkaç bölümdeki bilgi ve tartışmalara dayanarak, hücrelerde enerjiden yararlanma yollarının tümünü şöyle birleştirebiliriz. **Şekil 73-1** glikojen ve glikozun ATP oluşturmak üzere anaerobik kullanımını ve karbohidrat, yağ, protein ve diğer maddelerden gelen bileşiklerin aerobik kullanımı ile daha fazla ATP oluşumunu göstermektedir. ATP de, hücrelerde fosfokreatin ile geridönüşümlü bir denge içindedir. Fosfokreatin hücrede ATP'den daha fazla bulunduğu için hücrede depo edilmiş enerjinin çoğu bu enerji deposundadır.

ATP'den elde edilen enerji, hücrelerin çeşitli işlevsel sistemleri tarafından sentez ve büyüme, kas kasılması, bezlerin salgısı, sinir uyarısının iletisi, aktif emilim ve diğer hücresel etkinlikler için kullanılabilir. Hücresel etkinlik için oksidatif metabolizmanın karşılayabileceğinden daha fazla enerjiye gereksinim olursa, ilk önce hızlı anaerobik glikojen yıkımını takiben fosfokreatin deposu kullanılır.

Böylece oksidatif metabolizma, hücrelerde anaerobik süreçler kadar hızlı enerji sağlayamasa da tüketimin yavaş olduğu durumlarda enerji depoları (esas olarak yağ) varolduğu sürece oksidatif süreçler devam edebilir.

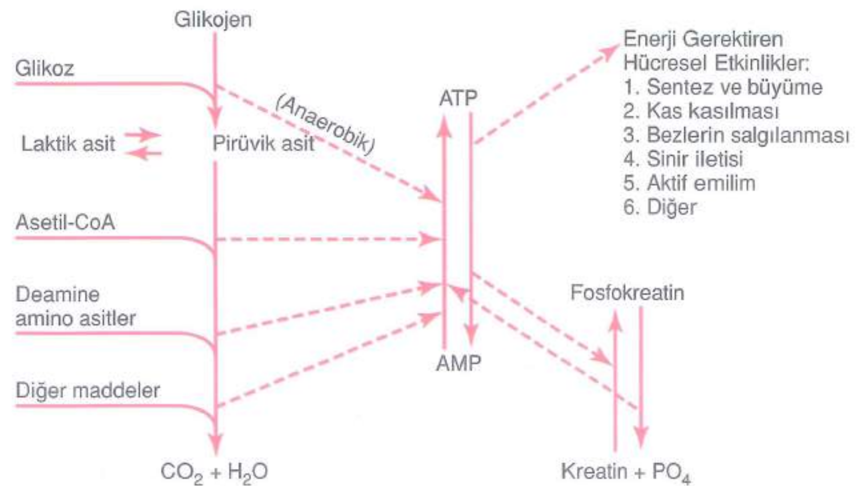
Hücrede Enerji Serbestlenmesinin Denetimi

Enzimle Katalizlenen Reaksiyonların Hız Kontrolü. Hücrelerde enerji serbestlenmesinin kontrolünü tartışmadan önce, enzimatik olarak katalize edilen kimyasal reaksiyonlarda hız kontrolünün temel ilkelerini gözden geçirmek yerinde olur. Çünkü bu tip reaksiyonlar vücutta hemen hemen benzer şekilde yürütülmektedir.

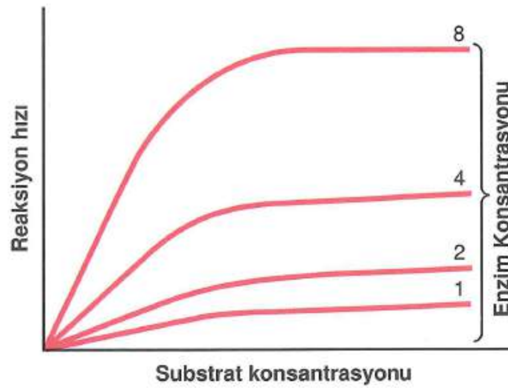
Enzimin bir kimyasal reaksiyonu katalize etme mekanizması şöyle özetlenebilir. İlk olarak, enzim reaksiyondaki substratlardan biri ile gevşek olarak bağlanır. Bu, substrattaki bağlanma güçlerini öteki maddelerle reaksiyona girebilecek şekilde değiştirir. Böylece, kimyasal reaksiyonun hızını, hem enzim konsantrasyonu hem de enzime bağlanan substrat konsantrasyonu saptar. Bu kavramı şu temel eşitlikle ifade edebiliriz:

$$\text{Reaksiyon hızı} = \frac{K_1 \times [\text{Enzim}] + [\text{Substrat}]}{K_2 + [\text{Substrat}]}$$

Buna *Michaelis-Menten* eşitliği denilir. **Şekil 73-2** bu eşitliğin uygulanmasını göstermektedir.



Şekil 73-1. Besinlerden adenilik asit sistemine, oradan da hücrelerin işlevsel birimlerine enerji aktarımını gösteren genel şema (Soskin ve Levine'den değiştirilerek: Carbohydrate Metabolism. University of Chicago Press. 1946, 1952 (The University of Chicago).



Şekil 73-2. Substrat ve enzim konsantrasyonlarının enzimle katalize edilen reaksiyonların hızına etkisi.

Metabolik Reaksiyonların Düzenlenmesinde Enzim Konsantrasyonunun Rolü. **Şekil 73-2**'de görüldüğü gibi, *substrat konsantrasyonu yüksek olduğunda*, şeklin sağ yarısında gösterildiği üzere kimyasal reaksiyonun hızını tamamen enzim konsantrasyonu saptar. Böylece enzim konsantrasyonu göreceli olarak 1'den 2, 4 ya da 8'e çıktığı zaman, reaksiyon hızı da eğri seviyesinde artışla gösterildiği gibi orantılı olarak artar. Örneğin, diyabetes mellitusta, büyük miktarda substrat glikoz böbrek tübüllerine geldiği zaman, tübüldeki glikozun biraz daha artması geriemilim hızını pek artıramaz; çünkü taşıma enzimleri doymuştur. Bu koşullar altında glikozun emilim hızını glikozun konsantrasyonu değil, neredeyse tümüyle, proksimal tübül hücrelerindeki glikoz taşıyıcı enzimlerin konsantrasyonu belirler.

Metabolik Reaksiyonların Düzenlenmesinde Substrat Konsantrasyonun Rolü. **Şekil 73-2**'de substrat konsantrasyonu düşük olduğu zaman reaksiyon için az miktarda enzimin bile yeterli olduğuna dikkat ediniz. Böyle bir durumda reaksiyonun hızı enzim konsantrasyonu kadar substrat konsantrasyonuna da bağımlı olur. Bu durum bağırsaklar ve böbrek tübüllerinde maddelerin konsantrasyonları düşük oldugu zaman emilimlerini etkiler.

Reaksiyon Zincirinde Hız Sınırlandırılması. Vücuttaki hemen hemen bütün reaksiyonlar seri halinde gelişmekte ve bir reaksiyonun ürünü onu izleyen reaksiyonun substratı gibi davranarak süreç devam edip gitmektedir. Buna göre, tüm bileşik kimyasal reaksiyon serisinin hızı, zincirdeki en yavaş aşamanın hızı ile belirlenmektedir. Buna tüm serinin *hız kısıtlayıcı basamağı* adı verilir.

Enerji Serbestlenmesinde, Hız Kontrol Edici Faktör Olarak ADP Konsantrasyonu. Dinlenme halindeki hücrelerde ADP konsantrasyonu son derece azdır. Bu nedenle, substrat olarak ADP'ye bağımlı olan kimyasal reaksiyonlar da oldukça yavaştır. Bu grup, besinlerden enerji serbestleten tüm oksidatif metabolik yolları kapsadığı gibi, vücutta enerji oluşturan bütün diğer yolları da kapsar. Böylece, vücudun hemen hemen tüm enerji metabolizmasında *ADP* başta *gelen hız kısıtlayıcı faktördür.*

Hücreler aktif durumda iken, etkinliğin tipi ne olursa olsun, ATP ADP'ye çevrilir. ADP konsantrasyonu hücrenin aktivitesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu ADP daha sonra besinlerden metabolik enerji serbestlenmesi ile ilgili tüm reaksiyonların hızını otomatik olarak artırır. Böylece, bu basit olay sayesinde hücrede serbestlenen enerji miktarı, hücrenin aktivite derecesiyle kontrol edilmiş olur. Hücresel aktivitenin yokluğunda ADP'nin tümü hızla ATP'ye dönüştüğü için enerji serbestlenmesi durur.

Metabolizma Hızı

Vücut *metabolizması* basitçe vücudun bütün hücrelerindeki tüm kimyasal reaksiyonlar anlamına gelir. *Metabolizma hızı* da normal olarak kimyasal reaksiyonlarda ısının serbestlenme hızını ifade eder.

Isı Vücutta Serbestlenen Neredeyse Tüm Enerjinin Son Ürünüdür. Önceki bölümlerde metabolik reaksiyonların çoğunu tartışırken besinlerdeki enerjinin tümünün ATP'ye çevrilmediğine, büyük bir bölümünün ısıya dönüştüğüne işaret etmiştik. ATP oluşumu sırasında besinlerdeki enerjinin ortalama yüzde 35'i ısıya dönüşür. Hücrelerin işlevsel sistemlerine ATP'den aktarılan ilave enerji ısıya dönüşür, böylece en uygun koşullarda bile işlevsel sistemler tarafından kullanılan enerji besinlerden gelen tüm enerjinin %27'sinden fazla değildir.

Enerjinin yüzde 27'si hücrelerin işlevsel sistemlerine erişse bile bunun neredeyse tümü sonuçta ısı olur. Örneğin, proteinlerin sentezi sırasında peptit bağlarının oluşumu için büyük miktarda ATP tüketilir ve bu işlem enerjiyi bu bağlarda depo eder. Ancak, sürekli bir protein dönüşümü de söz konusu olup, bazıları yıkılırken diğerleri yapılmaktadır. Proteinler yıkılırken peptit bağlarında depo edilen enerji de vücutta ısı şeklinde serbestlenir.

Diğer bir örnek, kas aktivitesinde enerji kullanılmasıdır. Ekstremiteler hareket edebilsin diye bu enerjinin büyük bir bölümü sadece kasların veya dokuların viskozitesine karşı koyar. Viskoz hareket dokularda sürtünme ile ısı oluşturur.

Kalpte kanın pompalanmasında tüketilen enerjiyi de düşünebiliriz. Kan arteryel sistemi genişletir ve bu gerilme bir potansiyel enerji deposu oluşturur. Ancak kan periferik damarlarda akarken, kan tabakalarının birbiri üstünde kaymasından doğan sürtünme ve kanla damar çeperleri arasındaki sürtünme bu enerjiyi ısıya çevirir.

Bu nedenle, vücutta açığa çıkan tüm enerji sonunda ısıya dönüşür. Bu olayın tek önemli istisnası kasların vücut dışında bir iş yapmak üzere kullanılmasıdır. Örneğin, kaslar bir cismi yükseğe kaldırırken ya da merdiven çıkan bir kişi vücudunu basamaklardan yukarı çıkarırken, yerçekimine karşı bir kütlenin kaldırılmasıyla bir çeşit potansiyel enerji yaratılır. Ancak, bir dış enerji tüketimi olmamışsa, metabolik olaylarda serbestlenen tüm enerjinin sonunda vücut ısısına çevrildiğini kabul etmek yanlış olmaz.

Kalori. Vücudun metabolizma hızını ve onunla ilgili konuları kantitatif olarak tartışmak için, besinlerden serbestlenen ya da vücutta çeşitli işlev süreçlerinde tüketilen enerji miktarını bildirmede kullanılan bazı birimleri açıklamak gerekir. Bu amaçla, en sık kullanılan birim *Kaloridir.*

Küçük "c" harfi ile belirtilen *1 kalori*, çoğu kez *1gram kalori* olarak bilinir ve 1gram suyun sıcaklığını 1°C yükseltmek için gerekli ısı miktarını gösterir. Vücuttaki enerjiyi kolay ifade etmek için bu birim çok küçüktür. Onun için, çoğu kez *kilokalori* denilen ve büyük "C" harfi ile gösterilen ve 1000 kaloriye eşit olan büyük harfle yazılan Kalori, enerji metabolizmasının tartışılmasında sıklıkla kulllanılan birimdir.

Tüm-Vücut Metabolizma Hızının Ölçülmesi

Doğrudan Kalorimetri Vücuttan Serbestlenen Isıyı Ölçer. Çoğu kez herhangi bir dış iş yapmayan bir kişinin metabolizma hızı basitçe, belirli zaman içinde vücuttan serbestlenen ısının ölçümü ile belirlenebilir.

Doğrudan kalorimetri ile metabolizma hızının ölçümünde, vücuttan serbestlenen ısı miktarı, özel olarak yapılmış büyük bir *kalorimetre* içinde ölçülür. Kişi, duvarları ısı kaybı olmayacak şekilde çok iyi yalıtılmış bir hava odası içine yerleştirilir. Kişinin vücudunda oluşan ısı, odadaki havayı ısıtır. Odanın içindeki hava pompalanarak, soğuk su banyosundaki borulardan geçirilmek suretiyle sürekli olarak aynı sıcaklıkta tutulur. Su banyosundaki ısı artışının hızı hassas bir termometre ile ölçülür. Bu hız vücuttan serbestlenen ısının hızına eşittir.

Doğrudan kalorimetriyi uygulamak fiziksel olarak zordur. Bu nedenle, ancak araştırma amacıyla kullanılır.

Dolaylı Kalorimetri-"Oksijenin Enerji Eş Değeri". Vücuttaki enerji tüketiminin yüzde 95'i, besinlerle oksijen arasındaki reaksiyonlardan kaynaklandığına göre, tüm vücudun metabolizma hızını, oksijen kullanım hızından çok doğru bir şekilde hesaplama olanağı vardır. Bir litre oksijen glikoz ile metabolize edildiğinde 5,01 Kalori, nişasta ile metabolize edildiğinde 5,06 Kalori, yağlarla 4,70 Kalori ve proteinlerle 4,60 Kalori enerji serbestler.

Bu rakamlar açıkça gösteriyor ki hangi cins besin metabolize edilirse edilsin oksijenin litresi başına, hemen hemen eşdeğer miktarda enerji açığa çıkar. Ortalama bir diyetle, *vücutta her bir litre oksijen tüketimi başına yaklaşık ortalama* 4,825 *Kalori serbestlenir*. Buna oksijenin *enerji eşdeğeri* denir. Enerji eşdeğerinden yararlanılarak, belirli bir zaman içinde tüketilen oksijen miktarından, vücutta serbestlenen ısının hızı çok hassas bir şekilde hesaplanabilir.

Eğer metabolizma hızının tayini sırasında yalnız karbonhidratlar metabolize ediliyorsa, oksijenin ortalama enerji eşdeğerine dayanarak (4,825 Kalori/litre) hesaplanan serbest enerji miktarı gerçek değerden yaklaşık yüzde 4 daha küçük olacaktır. Öte yandan, enerjinin çoğu yağdan elde ediliyorsa, hesaplanan değer yüzde 4 kadar daha yüksek olacaktır.

Enerji Metabolizması-Enerji Tüketimini Etkileyen Faktörler

Bölüm 72'de tartışıldığı gibi, sağlıklı erişkinlerde enerji tüketimi, enerji alımı ile dengelenmiştir. Sıradan bir Amerikan diyetinde günlük enerji alımının yaklaşık yüzde 45'i karbonhidratlardan, yüzde 40'ı yağlardan ve yüzde 15'i proteinlerden sağlanır. Enerji tüketimi ölçülebilir bölümlere de ayrılabilir: (1) vücudun bazal metabolik işlevlerini gerçekleştirmesi (bazal metabolizma hızı) için kullanılan enerji, (2) amaçlı veya egzersiz içermeyen sürekli kımıldanma gibi çeşitli fiziksel aktiviteler için kullanılan enerji (3) besinlerin sindirimi, emilimi ve işlenmesi için kullanılan enerji ve (4) vücut sıcaklığının devamının sağlanması.

Günlük Aktiviteler için Gereken Toplam Enerji Miktarı

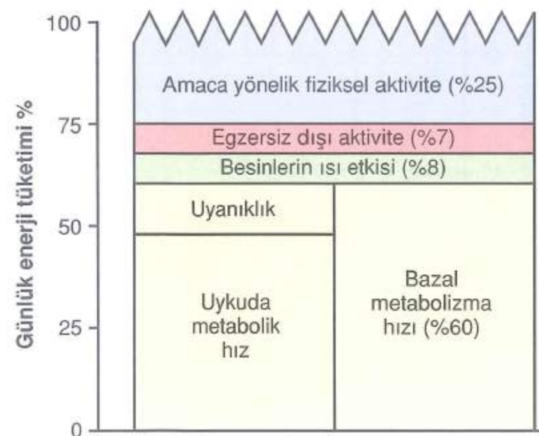
Ortalama yapıda 70 kilogram ağırlığındaki bir kişi sürekli olarak bütün gün yatarsa yaklaşık 1650 Kalori tüketilir. Yemek yeme ve besinlerin sindirimi günlük enerji tüketimini 200 Kalori veya biraz daha fazla arttırır. Böylece, yatakta kalarak normal ölçülerde yemek yiyen bir kimseye günde yaklaşık 1850 Kalori sağlayacak bir diyet gerekir. Eğer bütün gün oturursa, enerji gereksinimi günde 2000 ile 2250 Kaloriye ulaşır. Böylece, sedanter durumdaki bir insanın yalnızca temel vücut işlevlerini yerine getirmek için günlük enerji gereksinimi yaklaşık 2000 kaloridir.

Yapılan fiziksel aktivitelerin tipine ve miktarına göre değişmekle birlikte, normal günlük aktivitelerin yapılması için kullanılan enerji miktarı toplam enerji tüketiminin yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur. Örneğin, merdiven çıkarken gereken enerji miktarı, yatakta uyumak için gerekene göre 17 kat daha fazladır. Genellikle, ağır işçinin enerji tüketimi 24 saatte 6000-7000 Kalori kadar yüksek bir düzeye, yani fiziksel aktivitenin bulunmadığı koşulların 3,5 katına kadar yükselir.

Bazal Metabolizma Hızı (BMH)—Vücudun Varlığını Sürdürmesi için Harcadığı En Düşük Enerji Miktarı

Kişi tam dinlenme halindeyken bile, vücudundaki kimyasal reaksiyonları için bir miktar enerji tüketir. Kişinin varlığını sürdürebilmesi için tükettiği bu minimum enerji miktarına bazal metabolizma hızı (BMH) adı verilir. Bu miktar hareketsiz yaşayan kişilerde günlük enerji tüketiminin yüzde 50-70'ini oluşturur (**Şekil 73-3**).

Kişiler arasında fiziksel aktivite açısından farklılıklar bulunduğu için, BMH ölçümü kişiler arasındaki



Şekil 73-3. Enerji tüketiminin bileşenleri.

metabolizma hızlarının karşılaştırılmasında yarar sağlar. Genel olarak BMH aşağıdaki koşullar altında belirli bir süre içinde tüketilen oksijen miktarının ölçümüne dayanır:

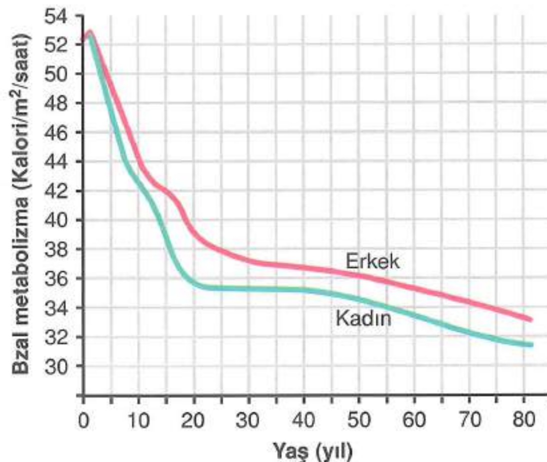
1. Kişi en az 12 saatten beri herhangi bir besin almamış olmalıdır.
2. BMH, rahat bir gece uykusundan sonra ölçülmelidir.
3. Ölçümden en az 1 saat öncesine kadar ağır egzersiz yapılmamalıdır.
4. Heyecana yol açan bütün psişik ve fiziksel faktörler uzaklaştırılmalıdır.
5. Hava sıcaklığı konfor sağlayacak şekilde ve 68-80°F arasında olmalıdır.
6. Test sırasında hiçbir fiziksel aktiviteye izin verilmemelidir.

BMH, ortalama 70-kg ağırlığındaki bir erişkinde saatte 65-70 Kalori civarındadır. BMH'nın büyük kısmını merkezi sinir sistemi, kalp, böbrekler ve diğer organların aktiviteleri oluşturmakla birlikte, bireyler arasındaki farklılıklar esas olarak iskelet kası miktarı ve vücut büyüklüğüne bağlıdır.

İstirahat koşullarında bile, iskelet kası BMH'nın yüzde 20 ila 30'undan sorumludur. Bu nedenle, bazal değerleri genellikle vücut büyüklüğüne göre düzeltilir. Böylece, sonuçlar saat başına ve vücudun m^2 cinsinden yüzey alanı başına Kalori şeklinde ifade edilir. Erkek ve kadınlardaki farklı yaşlara ait normal değerler **Şekil 73-4**'de gösterilmiştir.

Yaşa bağlı olarak bazal metabolizma hızının düşmesi, olasılıkla kas kütlesinin azalması ve onun yerine metabolizması daha yavaş olan yağ dokusunun geçmesine bağlıdır. Benzer şekilde, kadınlarda bazal metabolizma hızının erkeklere göre hafifçe daha düşük olması, kısmen kas kütlesinin daha az, yağ dokusu oranının daha fazla olmasına bağlanabilir. Ancak, daha sonra açıklanacağı gibi bazal metabolizmayı etkileyen başka faktörler de vardır.

Tiroit Hormonu Bazal Metabolizmayı Artırır. Tiroit bezi en yüksek düzeyde tiroksin salgıladığı zaman metabolizma hızı bazen normalin yüzde 50-100'ü kadar artar. Buna karşılık, tiroit salgısının tümüyle kaybı metabolizma hızını normalin yüzde 40-60'ına indirir. Bölüm 77'de tartışıldığı gibi, tiroksin vücuttaki pek çok hücrede kimyasal reaksiyonların hızını artırır ve böylece metabolizma hızını da arttırır. Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanlardaki bazal metabolizma hızlarının farklı olması, tiroit bezinin uyumuna, yani soğuk havada salgıyı artırması, sıcak havada ise azaltmasına bağlıdır. Örneğin, kutup bölgelerinde yaşayanlarda bazal metabolizma hızı, tropikal bölgelerde yaşayanlara göre yüzde 10-20 daha yüksektir.



Şekil 73-4. Her iki cinsiyette, çeşitli yaşlarda normal bazal metabolizma hızları.

Erkekte Cinsiyet Hormonu Metabolizma Hızını Artırır. Erkek cinsiyet hormonu bazal metabolizma hızını yaklaşık yüzde 10-15 artırır. Kadın cinsiyet hormonu da genellikle önemsiz sayılabilecek bir miktarda yükseltir. Erkek cinsiyet hormonunun etkisinin büyük kısmı, iskelet kası kütlesini arttıran anabolik etkisine bağlıdır.

Büyüme Hormonu Metabolizma Hızını Artırır. Büyüme hormonu, metabolik hız artışını, hücresel metabolizmayı uyararak ve iskelet kas kitlesini artırarak gerçekleştirir. Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerde büyüme hormonu tedavisi bazal metabolizma hızını yaklaşık yüzde 20 artırır.

Ateş Metabolizma Hızını Artırır. Nedeni ne olursa olsun ateş, vücuttaki kimyasal reaksiyonları arttırarak metabolizma hızını yükseltir. Vücut sıcaklığındaki her 10°C'lik artış bazal metabolizma hızını ortalama yüzde 120 kadar arttırır. Bu etki Bölüm 74'te daha detaylı olarak tartışılmıştır.

Uyku Metabolizma Hızını Azaltır. Uykuda metabolizma hızı normalin yüzde 10-15 altına iner. Bu azalma başlıca iki faktöre bağlanmaktadır: (1) uyku sırasında iskelet kaslarında tonusun azalması ve (2) merkezi sinir sistemi aktivitesinin azalması.

Malnütrisyon Metabolizma Hızını Azaltır. Uzun süreli malnütrisyon metabolizmayı yüzde 20-30 kadar azaltabilir. Bu azalmanın hücrelerdeki besin maddelerinin eksikliğine bağlı olduğu sanılmaktadır. Birçok hastalığın son dönemlerinde, hastalığa eşlik eden gıdasızlıktan ileri gelen zafiyet metabolizma hızını belirgin düşürür; hatta ölümden kısa süre önce vücut sıcaklığı da birkaç derece azalma gösterir.

Fiziksel Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji

Metabolizma hızını en dramatik şekilde artıran faktör, ağır egzersizdir. Herhangi bir kasın en üst derecede kasılması, birkaç saniye içinde dinlenme düzeyinin yaklaşık 100 katı kadar ısı açığa çıkarabilir. Tüm vücut göz önüne alındığında, maksimal kas egzersizinin vücuttaki tüm ısı oluşumunu birkaç saniye içinde normalin 50 katına çıkardığı veya iyi antrenmanlı kişide normalin 20 katı düzeyinde tuttuğu görülür.

Tablo 73-1'de 70 kg ağırlığındaki bir kişinin çeşitli fiziksel aktiviteler sırasında tükettiği enerji miktarı görülmektedir. Fiziksel etkinlik derecesi bireysel farklılıklar gösterdiğinden, insanların enerji dengelerini sağlamak için gereksinim gösterdikleri kalori miktarı da farklılıklar gösterir. Ancak besin kaynakları bakımından genellikle zengin olan endüstrileşmiş ülkelerde kalori alımı enerji tüketimini aşmakta ve enerjinin fazlası yağ olarak depolanmaktadır. Bu sonuç, fazla yağ depolamayı ve şişmanlığı önlemek için

Tablo 73-1 70 Kilogram Ağırlığında Bir İnsanın Çeşitli Aktiviteler Sırasında Enerji Tüketimi

Aktivite Biçimi	Saatte Kalori
Uyku	65
Yatakta uzanma	77
Oturarak dinlenme	100
Ayakta, sakin	105
Giyinip soyunma	118
Daktilo ile hızlı yazı yazma	140
Yavaş yürüme (saatte 4 km)	200
Marangozluk, metal işçiliği, endüstriyel boyama	240
Ağaç kesme	480
Yüzme	500
Koşma (saatte 8,5 km)	570
Hızlı merdiven çıkma	1100

Prof. M.S. Rose'un bulgularından alınmıştır.

belirli düzeyde bir fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadır.

Çok hafif egzersiz yapan veya hiç yapmayan hareketsiz kişilerde bile, kas tonusu ve vücut postürünün devamı için gereken spontan fiziksel aktiviteler sırasında veya yerinde kıpırdanmak gibi diğer egzersiz dışı hareketlerde büyük miktarda enerji harcanır. Bu egzersiz dışı aktiviteler, kişinin günlük enerji kullanımının yaklaşık yüzde 7'sini oluşturur.

Besinlerin İşlenmesi Sırasında Kullanılan Enerji-Besinlerin Termojenik Etkisi

Yemekten sonra sindirim, emilim ve besinlerin vücutta depolanmasıyla ilgili çeşitli kimyasal reaksiyonların etkisi ile metabolizma hızı artar. Bu olay enerji gerektirdiğinden ve ısı ortaya çıkardığından *besinin termojenik etkisi* adını alır.

Büyük miktarda karbohidrat ya da yağ içeren bir yemekten sonra, metabolizma hızı genellikle yaklaşık yüzde 4 kadar artar. Buna karşın, büyük miktarda protein içeren bir yemekten sonra metabolizma hızı genellikle bir saat içinde yükselmeye başlayarak normalin yaklaşık yüzde 30 kadar üstünde olan en yüksek düzeyine ulaşır ve bu etki 3-12 saat kadar devam eder. Proteinin metabolizma hızı üzerindeki bu etkisine *proteinin özgül dinamik etkisi* denir. Besinlerin termojenik etkisi, birçok insanda toplam günlük enerji harcamasının yaklaşık yüzde 8'ini oluşturur.

Titremeye Bağlı Olmayan Isı Üretiminde Kullanılan Enerji—Sempatik Uyarımın Rolü

Fiziksel aktiviteler ve besinlerin termojenik etkisi ısı ortaya çıkarmakla birlikte, bu mekanizmalar vücut sıcaklığının düzenlenmesini amaçlamazlar. Bölüm 74'de tartışıldığı gibi, titreme soğuğa maruz kalma sonucu kas aktivitesini artırarak ısı oluşturur. Diğer bir mekanizma, *titremeye bağlı olmayan termojenez* de soğuğa maruz kalma sonucu ısıyı artırabilir. Bu tip termojenez sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu uyarılır ve serbestlenen adrenalin ve noradrenalin metabolik aktiviteyi ve ısı oluşumunu artırır.

Kahverengi yağ adı verilen özel bir yağ dokusunda sempatik uyarı, aşırı miktarda ısı oluşumuna yol açar. Bu tip yağda büyük yağ kürecikleri yerine çok miktarda mitokondri ile birlikte küçük yağ kürecikleri bulunur. Bu hücrelerde mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon "eşlenmez". Yani, hücreler sempatik sinirlerle uyarıldıkları zaman, mitokondriler büyük miktarda ısı oluştururlar; hemen hemen hiç ATP yapılmaz ve neredeyse tüm oksidatif enerji derhal ısıya dönüşür.

Yenidoğan önemli miktarda kahverengi yağa sahiptir ve maksimal sempatik uyarım çocuğun metabolizmasını yüzde 100'den daha fazla artırır. Titremeye bağlı olmayan termojenezin, kahverengi yağ dokusu olmayan erişkinlerdeki etkisi olasılıkla yüzde 15'den daha azdır. Ancak bu oran soğuğa uyumdan sonra artış gösterebilir.

Titremeye bağlı olmayan termojenez şişmanlığa karşı bir tampon olarak işlev görebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kalori alımı sürekli olarak yüksek olan şişman kişilerde sempatik sinir sisteminin aktivitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Şişman insanlarda sempatik aktivasyondan sorumlu mekanizma açık olmamakla birlikte, yüksek leptin düzeyinin hipotalamusta pro-opiyomelanokortin nöronlarını aktifleştirmesi aracılığıyla olabilir. Sempatik uyarım, termojenezi uyararak fazladan kilo artışının sınırlandırılmasına yardımcı olmaktadır.

Kaynaklar

Cannon B, Nedergaard J: Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. J Exp Biol 214:242, 2011.

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 24:408, 2013.

Clapham JC: Central control of thermogenesis. Neuropharmacology 63:111, 2012.

Giralt M, Villarroya F: White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology 154:2992, 2013.

Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity. Annu Rev Nutr 28:13, 2008.

Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. Thyroid 18:145, 2008.

Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. Thyroid 18:141, 2008.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. Cell Metab 19:741, 2014.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals. Exp Physiol 93:773, 2008.

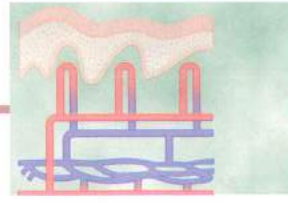
Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. Nature 510:76, 2014.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev 86:435, 2006.

van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P: Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301:R285, 2011.

Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. Metabolism 62:889, 2013.



BÖLÜM 74

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Ateş

NORMAL VÜCUT SICAKLIKLARI

Vücudun iç Sıcaklığı ve Deri Sıcaklığı. Vücuttaki derin dokuların sıcaklığı (iç sıcaklığı), kişide ateşli bir hastalık olmadıkça ±0,6°C içinde, hemen hemen sabit kalır. Gerçekten de çıplak bir kişi kuru havada 13°C ile 54°C arasındaki sıcaklığa maruz kalsa bile, vücudun iç sıcaklığı hemen hemen sabit kalır. Vücut sıcaklığının kontrol mekanizması mükemmel olarak ayarlanmış bir sistemdir. Bu bölümde bu sistemin sağlık ve hastalık durumundaki işleyişini tartışacağız.

Deri sıcaklığı, iç sıcaklığın aksine, çevre sıcaklığına bağlı olarak artar veya azalır. Derinin çevreye ısı kaybetme yeteneği söz konusu olunca deri sıcaklığı önemlidir.

Normal İç Sıcaklık. **Şekil 77-1**'de görüldüğü gibi, birçok normal kişide ağızdan ölçülen normal sıcaklık değerleri 36°C ile 37,5°C *sınırları* arasında değiştiği için normal kabul edilebilecek tek bir sıcaklık değeri yoktur. Normal sıcaklık ortalama olarak ağızdan ölçüldüğünde 36,7°C ile 37,0°C arasında, rektumdan ölçüldüğünde ise bundan 0,6°C daha yüksektir.

Vücut sıcaklığı egzersizle ve aşırı çevre sıcaklığı ile değişir; çünkü sıcaklık düzenleme mekanizmaları mükemmel değildir. Ağır egzersizde vücutta aşırı miktarda ısı oluştuğu zaman, vücut sıcaklığı geçici olarak 38°C ile 40°C'a kadar yükselebilir. Öte yandan vücut soğuğa maruz kaldığı zaman vücut sıcaklığı çoğu kez 35,5°C'den daha aşağı değerlere düşebilir.

VÜCUT SICAKLIĞI ISI KAYBINA KARŞI ISI ÜRETİMİ DENGELENEREK KONTROL EDİLİR

Vücutta üretilen ısı oranı, kaybedilen ısı oranından daha fazla olduğu zaman vücutta ısı birikir ve vücut sıcaklığı yükselir. Aksine, kaybedilen ısı miktarı daha fazla olduğu zaman, hem vücut ısısı hem de vücut sıcaklığı azalır. Bundan dolayı, bu bölümün geri kalan kısmı, ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki denge ve bunları kontrol eden mekanizmalar ile ilgilidir.

ISI ÜRETİMİ

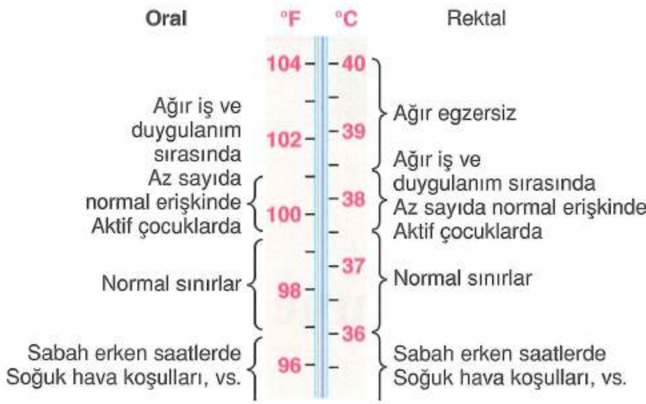
Isı üretimi, metabolizmanın başlıca yan ürünüdür. Vücutta, enerji ile ilgili süreçleri özetleyen Bölüm 72'de vücudun metabolik hızı olarak da adlandırılan ısı üretim hızını belirleyen farklı etkenler tartışılmıştı. Bu etkenlerin en önemlileri şöyle sıralanabilir: (1) vücuttaki tüm hücrelerin bazal metabolizma hızları; (2) kas aktivitesine bağlı olarak metabolizma hızının artması, buna titremenin etkisi de girer; (3) tiroksinin (daha az ölçüde büyüme hormonu ve testosteron gibi diğer hormonların) etkisiyle hücrelerde metabolizmanın artması; (4) adrenalin, noradrenalin ve sempatik uyarılmanın etkisiyle hücrelerde metabolizma hızının artması; (5) özellikle hücre sıcaklığı arttığı zaman kimyasal aktivite artışına bağlı hücrelerde metabolizma artışı; ve (6) besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması için gerekli olan ilave metabolizma (besinin ısı üretici etkisi).

ISI KAYBI

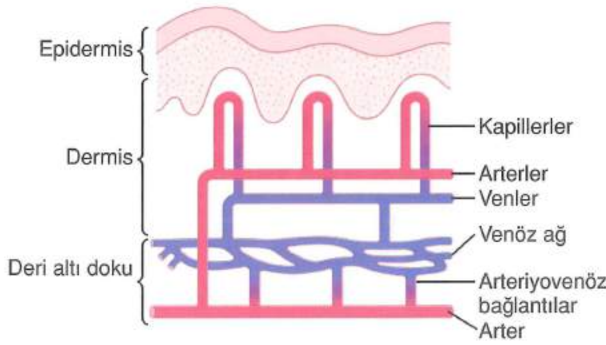
Vücutta üretilen ısının çoğu derin organlarda, özellikle karaciğer, beyin, kalp ve egzersiz esnasında iskelet kaslarında oluşur. Sonra bu ısı, derin organlar ve dokulardan deriye taşınır ve oradan da havaya ve çevreye aktarılır. Bu nedenle, ısının kaybedildiği hız, hemen hemen tamamen iki faktör ile saptanır. Bunlar: (1) ısının vücut içinde üretildiği yerden deriye iletilme hızı ve (2) ısının deriden çevreye aktarılma hızıdır. Şimdi, ısının deri yüzeyinden kaybını engelleyen yalıtkan sistemi tartışabiliriz.

Vücudun Yalıtkan Sistemi

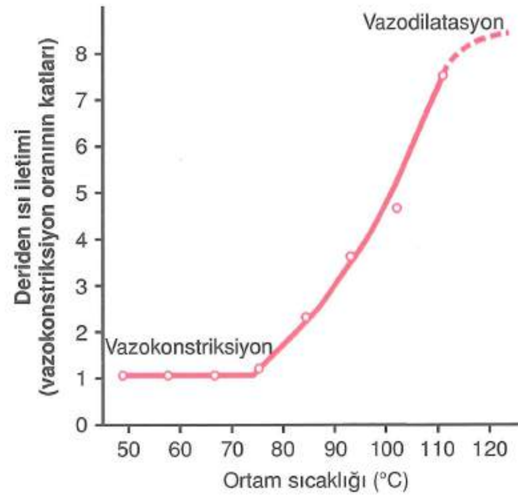
Deri, derialtı dokuları ve özellikle derialtı dokularındaki yağ ile birlikte vücudun ısı yalıtım sistemini oluştur. Yağ, ısıyı diğer dokulara göre *üçte bir* oranında daha az iletti̇ğinden önemlidir. Isınan iç organlardan deriye kan akımı olmadığı zaman, normal bir erkek vücudundaki yalıtkan



Şekil 74-1. Normal vücut "iç" sıcaklığının tahmini sınırları *(EF Dubois Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948'den değiştirilerek).*



Şekil 74-2. Deri dolaşımı.



Şekil 74-3. Ortam sıcaklığının vücut içinden deri yüzeyine ısının iletisi üzerine etkisi *(Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980).*

sistemin etkinliği günlük giysilerin yaklaşık dörtte üçü kadardır. Kadında bu yalıtkanlık daha da iyidir.

Derinin altındaki yalıtkanlık, deri sıcaklığının çevre sıcaklığına yaklaşmasına izin verse bile iç ısının korunmasında etkin bir rol oynar.

Vücut İçinden Deriye Kan Akımı Isı Taşınmasını Sağlar

Kan damarları yalıtkan derialtı yağ dokularına girerek derialtında yoğun bir şekilde dağılırlar. **Şekil 74-2**'de görüldüğü gibi, deri kapillerlerinden gelen kanla beslenen sürekli bir venöz ağın olması önemlidir. Kan bu ağa, vücudun dış ortama en çok maruz kalan alanlarında—eller, ayaklar ve kulaklar—kas bakımından zengin küçük arterlerden *arteriyovenöz bağlantılar* yoluyla doğrudan gelir.

Venöz ağa gelen kan akımının hızı hemen hemen sıfırdan başlayarak, toplam kalp debisinin yüzde 30'una kadar yükselebilir. Kan akım hızının yükselmesi vücudun içindeki ısının deriye iletisini çok etkin biçimde artırırken, kan akım hızının azalması da içeriden ısı iletisini düşürür.

Şekil 74-3'de, ortamın hava sıcaklığının, vücut içinden deri yüzeyine ve oradan da havaya iletilmesi üzerine nicel etkileri gösterilmektedir. Tam vazokonstriksiyon ile tam vazodilatasyon arasında ısı iletimi açısından sekiz kat fark olduğu görülmektedir.

Bu nedenle deri etkin *kontrollü bir "ısı radyatör" sistemi* olup, deri kan akımı ısının vücudun içinden deriye iletilmesinde en etkin mekanizmadır.

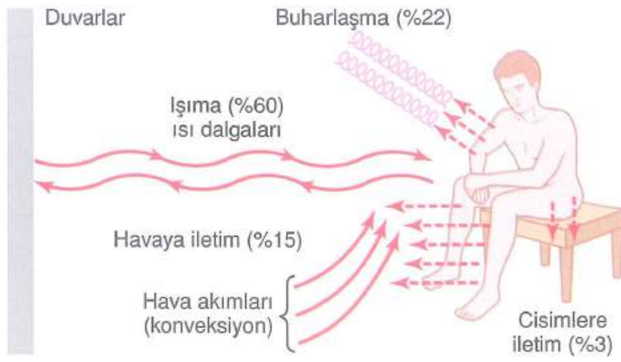
Deriye Isı İletiminin Sempatik Sinir Sistemi ile Kontrolü. Deriye kan yoluyla ısı iletisi derideki venöz ağlara kanı getiren arteriyollerin ve arteriyovenöz bağlantıların vazokonstriksiyonu ile kontrol edilir. Bu vazokonstriksiyon, hemen tümüyle vücudun iç ısısı ve çevre ısısı değişimi ile uyarılan sempatik sistemle denetlenir. Bu, daha sonra bu bölümde vücut ısısının hipotalamusta kontrolü ile ilişkili olarak tartışılacaktır.

Deri Yüzeyinden Isı Kaybının Temel Fiziği

Deriden çevreye ısı kaybını sağlayan çeşitli yöntemler **Şekil 74-4**'de görülmektedir. Aşağıda açıklanacak olan *ışıma, iletim* ve *buharlaşma* bunlar arasında yer alır.

Işıma, Kırmızıötesi Işınlarla Isı Kaybına Neden Olur. **Şekil 74-4**'de görüldüğü gibi, normal oda sıcaklığında çıplak bir kişide toplam ısı kaybının yüzde 60'ı ışıma ile gerçekleşir.

Işıma ile ısı kaybı, kızılötesi ısı ışınlarıyla yani bir çeşit elektromanyetik dalgalar yolu ile olur. Vücuttan yayınlanan kızılötesi ısı ışınlarının dalga boyu ışık ışınlarının 10-30 katı kadar, yani 5-20 mikrometredir. Mutlak sıfır sıcaklığında olmayan bütün cisimler bu tip ışınlar yayarlar. İnsan vücudu, ısı ışınlarını bütün doğrultulara yayar.



Şekil 74-4. Vücuttan ısı kaybı mekanizmaları.

Oda duvarları ve öteki cisimlerden de vücuda doğru ısı ışınları yayılır. Eğer vücut ısısı çevre ısısından daha yüksekse, vücuttan yayılan ısı miktarı vücuda yayılandan daha büyüktür.

İletimle Isı Kaybı, Nesnelere Doğrudan Değme Sonucu Oluşur. Şekil 74-4'de görüldüğü gibi, vücut yüzeyinden iskemle, yatak gibi *sert cisimlere* doğrudan iletim yoluyla kaybedilen *ısı miktarı* azdır; yaklaşık yüzde 3 kadardır. Diğer taraftan, ısının *havaya iletim* yoluyla kaybı (yaklaşık yüzde 15) vücudun ısı kaybının önemli bir bölümünü oluşturur.

Anımsanacağı gibi, ısı aslında molekül hareketinin kinetik enerjisidir ve deri molekülleri sürekli titreşim hareketleri yaparlar. Eğer hava deriden soğuksa, bu hareket enerjisinin çoğu havaya transfer edilir ve bu yolla hava moleküllerinin hareket hızı artar. Deriye hemen komşu bölgedeki havanın ısısı derininkine eşit olduğunda, havadan vücuda iletilen ısı miktarı eşit olacağından daha fazla ısı kaybı olmaz. Bu nedenle, vücuttan havaya ısının iletisi kendi kendini sınırlayan bir olaydır. Ancak ısınan *hava deriden uzaklaştırılıp yeni, ısıtılmamış hava akımının teması ile* ısı kaybedilir. Bu olaya *hava konveksiyonu* adı verilir.

Konveksiyonla Isı Kaybı Hava Hareketleri Sonucu Oluşur. Isının vücuttan hava akımıyla kaybına *konveksiyonla ısı kaybı* denir. Gerçekten de, önce ısının havaya *iletimi,* sonra da hava akımı ile uzaklaştırılması gerekir.

Deriye komşu olan hava ısındığı zaman yükseleceğinden, vücudun etrafında daima küçük miktarda konveksiyon bulunur. Bu nedenle, konforlu bir odada çıplak olarak oturan bir kişi büyük bir hava hareketi bulunmasa bile vücudundaki ısının yüzde 15'ini iletim ile havaya verir ve bu ısı daha sonra konveksiyonla vücuttan uzaklaştırılır.

Rüzgarın Serinletici Etkisi. Vücut rüzgara maruz kaldığı zaman, deriye hemen komşu olan hava tabakası normalden çok daha hızlı olarak yenilenir ve sonuç olarak konveksiyonla ısı kaybı da artar. Düşük hızdaki rüzgarın serinletici etkisi yaklaşık *rüzgarın hızının kare köküyle* orantılıdır. Örneğin saatte 4 mil hızla esen bir rüzgar soğutmada saatte 1 mil hızla esenden iki kat daha etkilidir.

Suda Bulunan Bir Kişide Konveksiyon ve İletimle Isı Kaybı. Su havanın birkaç bin katı özgül ısıya sahiptir. Bu nedenle deriye komşu suyun birim miktarı, havadan çok daha fazla miktarda ısıyı absorbe edebilir. Aynı şekilde suyun ısı iletkenliği de havaya göre daha fazladır. Sonuç olarak, vücuda yakın ince bir su tabakasını bir "yalıtkan bölge" oluşturmak üzere havada olduğu gibi ısıtma olanağı yoktur. Bu nedenle, suya ısı kaybının hızı, genellikle havaya olan ısı kaybı hızından birçok kat daha fazladır.

Buharlaşma. Vücut yüzeyinden suyun buharlaşması sırasında buharlaşan suyun gramı başına 0,58 Kalori (kilokalori) ısı kaybedilir. Kişi terlemediği zaman bile, deri ve akciğerlerden *farkedilmeden* yaklaşık 600-700 ml/gün oranında su buharlaşır. Bu, sürekli olarak saatte 16-19 Kalori ısı kaybına neden olur. Su moleküllerinin, deri ve solunum yüzeyleri yoluyla sürekli difüzyonundan kaynaklandığı için deri ve akciğerlerden hissedilmeyen bu buharlaşma sıcaklık düzenlenmesi amacıyla kontrol edilemez. Ancak, deri yüzeyinden *terin buharlaşmasıyla* ısının kaybı, ileride tartışılacağı gibi, terleme hızının düzenlenmesiyle denetlenebilir.

Buharlaşma Çok Yüksek Hava Sıcaklıklarında Gerekli Bir Soğutma Sistemidir. Deri ısısı çevre ısısından yüksek olduğu sürece, ısı ışıma ve iletim ile kaybedilir. Ancak, çevre sıcaklığı deri sıcaklığından daha yüksek olduğu zaman, hem ışıma hem de iletimle ısı kaybedilemez; fakat kazanılır. Bu koşullarda, *vücudun ısıdan kurtulması için tek yol buharlaşmadır.*

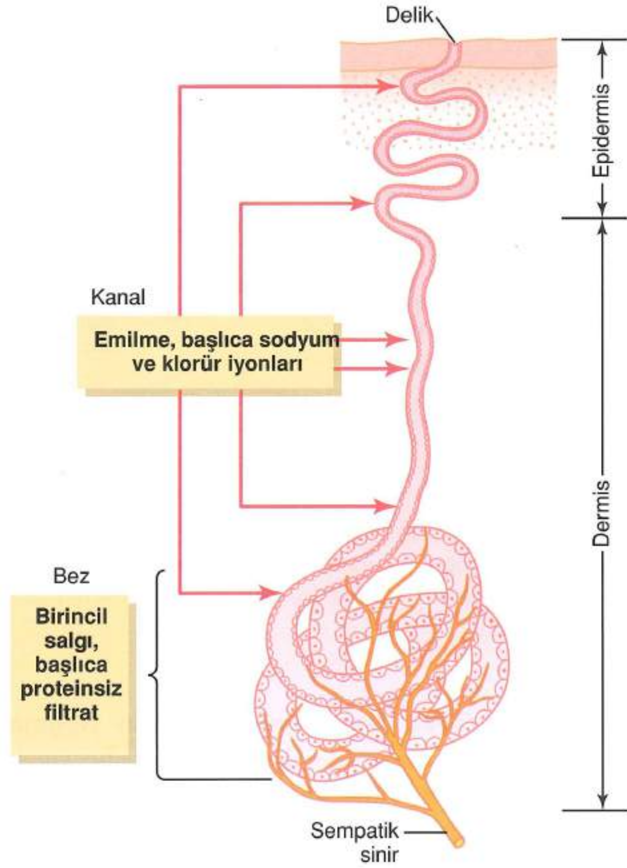
Bu nedenle, ortam sıcaklığı deri sıcaklığından yüksek olduğu zaman, buharlaşmayı engelleyen herhangi bir faktör vücut ısısının yükselmesine yol açar. Bu durum, nadiren konjenital olarak ter bezlerinden yoksun dünyaya gelen kişilerde görülür. Bunlar soğuğa normal kişiler gibi dayanabildikleri halde, tropikal bölgelerde sıcak çarpması sonucu ölebilirler. Çünkü buharlaşma yolu ile soğutma sistemi bulunmadığından, hava sıcaklığının vücut sıcaklığından yüksek olduğu koşullarda, vücut sıcaklığının yükselmesi önlenemez.

Giysilerin İletimle ve Konveksiyonla Isı Kaybı Üzerine Etkisi. Derinin üzerindeki giysilerin kıvrımları

arasında tutulan hava, deriye komşu *özel bölge* adı verilen hava tabakasının kalınlığını artırır; ayrıca hava akımlarının konveksiyonunu azaltır. Böylece vücuttan iletim ve konveksiyonla ısı kaybının hızı çok azalır. Gündelik giysiler ısı kaybını, çıplak vücuda göre yarı yarıya azaltırken, kutuplarda giyilen tipteki elbiseler ısı kaybını altıda bire indirebilirler.

Deriden giysilere geçen ısının yaklaşık olarak yarısı aradaki küçük mesafeden iletimle değil, radyasyon ile geçer. Bu nedenle, giysilerin içini ince bir altın tabakasıyla kaplamak, radyasyonla ısıyı vücuda geri yansıtır ve elbiselerin yalıtkanlığını bu özelliği taşımayan giysilere oranla etkin biçimde artırır. Bu teknik yardımıyla kutup giysilerinin ağırlığını yarı yarıya azaltma olanağı vardır.

Elbiseler ıslandıkları zaman vücut sıcaklığını korumadaki etkinlikleri hemen hemen tamamen kaybolur. Çünkü, suyun yüksek iletkenliği ısı kaybını 20 kattan daha fazla arttırır. Bu nedenle, kutuplarda vücudu soğuğa karşı koruma yönünden elbiselerin ıslanmamasına dikkat etmek büyük önem taşır. Gerçekten de, vücudun geçici de olsa aşırı şekilde ısınmaması gerekir; çünkü terleme ile ıslanan giysilerin yalıtkanlık nitelikleri çok azalır.



Şekil 74-5. Asetilkolin salgılayan sempatik sinirle inerve edilen ter bezi. Proteinsiz birincil salgı bez bölümünde yapılır. Elektrolitlerin çoğu kanalda geriemilerek geriye seyreltik, sulu bir salgı kalır.

Terleme ve Otonom Sinir Sistemi Tarafından Düzenlenmesi

Beyindeki anteriyor hipotalamusta preoptik alanın elektriksel olarak ya da fazla ısıyla uyarılması terlemeye yol açar. Bu bölgeden başlayan ve terlemeye neden olan uyarılar otonom sinir sistemi yoluyla omuriliğe, sempatik yollar aracılığıyla da vücudun her tarafındaki deriye iletilir.

Bölüm 61'deki otonom sinir sistemiyle ilgili tartışmadan anımsanacağı gibi, ter bezleri sempatik *kolinerjik* sinir lifleriyle (sempatik sinirler içinde yer alan, ancak adrenerjik liflerle yanyana giden asetilkolin salgılayan lifler) inerve olurlar. Bu bezlerin kendilerinde adrenerjik inervasyonları bulunmadığı halde dolaşım kanındaki adrenalin ve noradrenalin de uyarılabilirler. Egzersiz sırasında vücut, aktif kaslar tarafından üretilen fazla ısıyı kaybetme ihtiyacı duyduğu zaman, bu hormonların adrenal medulla tarafından salgılanması önem taşır.

Terin Salgılanma Mekanizması. **Şekil 74-5**'de görüldüğü gibi, ter bezindeki tübül yapısı iki bölümden oluşur: (1) teri salgılayan deri altındaki derin *kıvrımlı bölüm* ve (2) derinin epidermis ve dermis bölgelerinden dışa doğru uzanan *kanal bölümü*. Diğer bezlerde olduğu gibi, ter bezlerinin salgılama bölümü *birincil salgı* ya da *öncül salgı* adı verilen bir sıvı salgılar. Daha sonra, bu sıvı kanalda akarken içindeki maddelerin konsantrasyonları değişime uğrar.

Öncül salgı ter bezinin kıvrımlı bölgesindeki epitel hücrelerinin salgılama ürünüdür. Bez hücrelerinin üzerinde ya da yakınında sonlanan kolinerjik sempatik sinir lifleri salgılamayı başlatır.

Öncül salgının bileşimi plazmaya çok benzer; ancak plazma proteinleri yoktur. Sodyum konsantrasyonu yaklaşık 142 mEq/litre, klorür konsantrasyonu yaklaşık 104 mEq/litre kadardır. Diğer maddelerin konsantrasyonları ise çok daha azdır. Ancak, öncül çözelti bezin kanalından akarken sodyum ve klorür iyonlarının çoğu geriemilir. Bu geriemilimin derecesi aşağıda bildirildiği gibi terlemenin hızına bağlıdır.

Ter bezleri hafifçe uyarıldıkları zaman öncül sıvı kanaldan çok yavaş akar. Bu sırada bütün sodyum ve klorür iyonları reabsorbe olur ve konsantrasyonları litrede 5 mEq'a kadar düşer. Bu da sıvının ozmotik basıncını o kadar düşürür ki, suyun da büyük bölümü geriemilerek öteki maddelerin daha da yoğunlaşmasına yol açar. Böylece, düşük hızdaki terlemede üre, laktik asit ve potasyum iyonları genellikle çok yoğunlaşmış olarak bulunur.

Öte yandan, ter bezleri sempatik sinir sistemiyle kuvvetle uyarıldıklarında, büyük miktarda öncül sıvı salgılanır. Kanal içinde sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları genellikle yükselerek *(aklimatize olmamış kişilerde)* plazmanın yarı konsantrasyonunun biraz altına, litrede en çok yaklaşık 50-60 mEq'a kadar çıkar. Ayrıca, terin bezin tübülleri içinde çok hızlı akması nedeniyle, su geriemilimi çok azalır. Böylece, terin içinde çözünmüş diğer maddelerin konsantrasyonları ancak orta derecede artma gösterir. Üre, plazmadaki düzeyinin yaklaşık iki katına, laktik asit dört katına, potasyum ise 1,2 katına çıkar.

Isıya aklimatize olmamış kişilerde terle büyük miktarda sodyum klorür kaybı vardır. Oysa, iklime uyum sağlamış, aklimatize olmuş kişilerde artan terleme kapasitesine rağmen daha az elektrolit kaybı vardır. Aklimatizasyon aşağıda açıklanmaktadır.

Terleme Mekanizmasının Aklimatizasyonu (İklime Uyumu)—Aldosteronun Rolü. Normal, fakat aklimatize olmamış bir kişide nadiren saatte yaklaşık 1 litreden daha fazla ter salgılanır. Sıcak havaya 1 ile 6 hafta maruz kalan kişide terleme gittikçe artarak, saatte en çok 2-3 litreye kadar yükselir. Bu kadar bol miktardaki terin buharlaşmasıyla vücuttan ısı kaybı hızı, normal bazal ısı oluşumunun *on katının* üstüne çıkar. Bu da ter bezlerinin bizzat kendi kapasitelerini artırmak yoluyla, terlemenin etkinliğini artırır.

Aklimatizasyon sırasında terde sodyum klorür konsantrasyonun düşmesi, tuzun gittikçe daha az kaybını sağlar. Bu etki büyük ölçüde adrenokortikal bezlerden *aldosteron salgısının artışına* bağlıdır. Hücredışı sıvıda ve plazmadaki sodyum klorür konsantrasyonunda küçük bir azalma aldosteron salgısını artırır. *Aklimatize olmamış* bir insanda ilk birkaç günde, bol miktarda ter ile günde 15-30 gram tuz kaybı olurken, 4 ile 6 haftalık aklimatizasyondan sonra bu kayıp günde genellikle 3 ile 5 grama düşer.

Soluma İle Isı Kaybı

Birçok hayvanın, iki nedenden dolayı vücut yüzeylerindeki ısıyı kaybetme yetenekleri zayıftır: (1) Vücut yüzeyleri genellikle kürkle kaplıdır ve (2) aşağı sınıf birçok hayvanın derisinde ter bezleri bulunmaz; bu ısının buharlaşıp kaybolmasına engel olur. Bunun yerine birçok alt grup hayvan tarafından ısıyı dağıtma aracı olarak ağız yoluyla *soluma* mekanizması kullanılır.

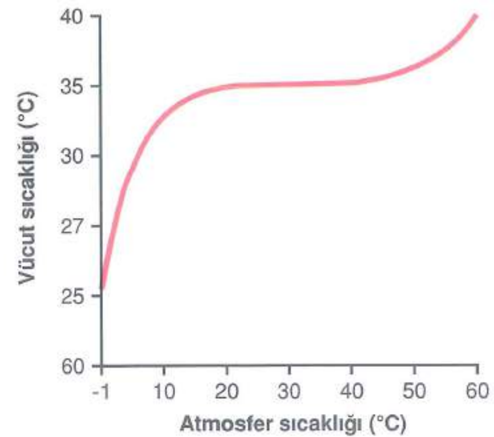
Soluma olayı, beynin ısı düzenleyici merkezleri tarafından aktive edilir. Yani, kan aşırı derecede sıcak olduğunda, hipotalamus vücut sıcaklığının azalması için nörojenik sinyaller başlatır. Bu sinyallerden biri de solumayı başlatır. Gerçek *soluma işlemi,* ponstaki pnömotaksik solunum merkezi ile bağlantılı olan ponstaki *soluma merkezi* tarafından kontrol edilir.

Hayvan soluduğunda, hızlı soluk alıp verir ve böylece solunum yolunun en üst kısımları ile birlikte dışarıdan büyük miktarlarda yeni hava gelir. Özellikle dildeki tükürüğün buharlaşması ile muköz yüzeylerinden suyun buharlaşmasının sonucu solunum mukozasından geçen kan soğur. Buna karşın, soluma ile alveol ventilasyonu kan gazlarının kontrolü için gerekenden daha fazla artmaz; çünkü herbir soluk oldukça sığdır. Bu nedenle, alveollere giren havanın çoğu ölü boşluk havasıdır; atmosferden değil trakeadan gelir.

VÜCUT SICAKLIĞININ DÜZENLENMESİ—HİPOTALAMUSUN ROLÜ

Şekil 74-6'da -1°C ile 71°C arasında değişik sıcaklıklardaki *kuru* havaya birkaç saat maruz kaldıktan sonra çıplak vücutta "iç sıcaklığın" yaklaşık olarak nasıl değiştiği gösterilmektedir. Bu eğrinin yerleşiminin havadaki nem derecesine, hava hareketlerine ve hatta çevrenin yapısına göre değişmesi doğaldır. Genellikle, 13°C ile 54°C arasında kuru havadaki çıplak bir vücut, normal iç sıcaklığını 36°C ve 37,8°C arasında sürdürme yeteneğine sahiptir.

Vücut sıcaklığı hemen tamamen sinirsel geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Bu mekanizma da *hipotalamustaki sıcaklık düzenleme merkezlerinden* ayarlanır. Bu geribildirim mekanizmanın işlemesi için, vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu bildirecek alıcıların bulunması gerekir.



Şekil 74-6. Saatlerce yüksek ve düşük sıcaklıktaki atmosferde kuru koşullarda kalmanın vücudun "iç" sıcaklığına etkisi. Atmosfer sıcaklığındaki büyük değişikliklere rağmen vücudun iç sıcaklığının sabit kaldığına dikkat edin.

HİPOTALAMUS TARAFINDAN SICAKLIĞIN TERMOSTATİK İZLENMESİ-ANTERİYOR HİPOTALAMUS-PREOPTİK ALANIN ROLÜ

Termod kullanılarak, anteriyor hipotalamus-preoptik alanda çok sayıda sıcağa duyarlı nöronun yanısıra bunların yaklaşık üçte biri kadar soğuğa duyarlı nöron bulunduğu saptanmıştır. Bu nöronların, vücut sıcaklığının kontrolü için sıcaklık reseptörleri gibi işlev yaptıklarına inanılmaktadır, Sıcağa duyarlı nöronların deşarjı ısı yükseldikçe artar; vücut sıcaklığının 10°C'lik artışında bu deşarj 2 ile 10 kat artar. Buna karşılık, soğuğa duyarlı nöronların deşarjı ise, vücut sıcaklığı düştüğünde artmaktadır.

Preoptik alan ısıtıldığı zaman, deride hızlı ve çok miktarda terleme görülür; tüm vücut yüzeyindeki kan damarları da genişler. Böylece, bu ani reaksiyon vücutta ısının düşmesine neden olur ve bu yolla vücut sıcaklığının normal düzeye doğru dönmesine yardımcı olur. Ayrıca fazla ısı oluşumu da baskılanır. Bu nedenle hipotalamusun preoptik alanının bir termostatik vücut sıcaklığı kontrol merkezi gibi işlev görme yeteneğine sahip olduğu açıktır.

SICAKLIĞIN DERİ VE DERİN VÜCUT DOKULARINDAKİ RESEPTÖRLERLE İZLENMESİ

Hipotalamusun sıcaklık reseptörleri ile oluşan sinyalleri vücut sıcaklığının kontrolünde son derece güçlü oldukları halde, vücudun diğer bölümlerindeki reseptörler de bu kontrolde önemli rol oynarlar. Bu özellikle derin dokulardaki birkaç özgül reseptör ile derideki sıcaklık reseptörleri için geçerlidir.

Bölüm 49'de duysal reseptörlerin tartışılmasından hatırlanacağı gibi, deride hem *soğuk* hem de *sıcaklık* reseptörleri bulunmaktadır. Ancak soğuk reseptörleri sıcaklık reseptörlerinden daha çoktur. Derinin birçok bölgelerinde soğuk reseptörleri sıcaklık reseptörlerinden on kat daha fazladır. Bu nedenle, sıcaklığın periferik kontrolü özellikle sıcak değil, serinlik ve soğuklukla ilgilidir.

Sıcaklıktaki değişikliklerin algılanmasıyla ilgili moleküler mekanizmalar henüz çok iyi anlaşılamamıştır ama deneysel çalışmalar, epidermal hücreler ve somatosensör nöronlarda bulunan *katyon kanallarının geçici reseptör potansiyel ailesinin*, deri sıcaklıklarındaki geniş aralıklarda gerçekleşen değişmelerin termal olarak algılanmasına aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

Deri bütün bir bedende üşüdüğü zaman, birçok yolla sıcaklığı yükseltecek refleksler derhal başlatılır: (1) Kuvvetli bir uyarı ile titreme başlar ve vücutta ısı oluşma hızı artar, (2) eğer varsa terleme baskılanır; ve (3) deride vazokonstriksiyonla ısının deriden kaybı azaltılır.

Derin beden sıcaklık reseptörleri başlıca *omurilik, karın organları* ve abdomenin üst kısmında ve toraksta yer alan *büyük venlerin* içinde ya da etrafında olmak üzere vücudun bazı yerlerinde bulunur. Ancak bu derin reseptörler, vücut yüzeyindeki değil, vücudun içindeki sıcaklığa maruz kaldıklarından, deri reseptörlerinden farklı işlev yaparlar. Derideki reseptörler gibi, sıcaklığa değil soğuğa duyarlıdırlar. Olasılıkla, hem deri, hem de derin vücut reseptörleri vücudu *hipotermiden*, yani vücut sıcaklığının azalmasından korurlar.

POSTERİYOR HİPOTALAMUSTA MERKEZİ VE PERİFERİK SICAKLIK DUYSAL SİNYALLERİNİN BÜTÜNLEŞTİRİLMESİ

Sıcaklık sinyallerinin alınmasında perifer reseptörlerin payı büyük olduğu halde, bu sinyaller vücut sıcaklığının kontrolüne başlıca hipotalamus yoluyla katkıda bulunurlar. Hipotalamusta uyardıkları alan, posteriyor hipolatamusta, yaklaşık mamiller cisimler düzeyinde, çift taraflı olarak yer almaktadır. Anteriyor hipotalamustaki preoptik alandan gelen sıcaklık sinyalleri posteriyor hipotalamusa iletilir. Burada preoptik alandan ve vücudun periferinden gelen sinyaller birleştirilerek vücudun ısı oluşturan ve ısı koruyan reaksiyonları düzenlenir.

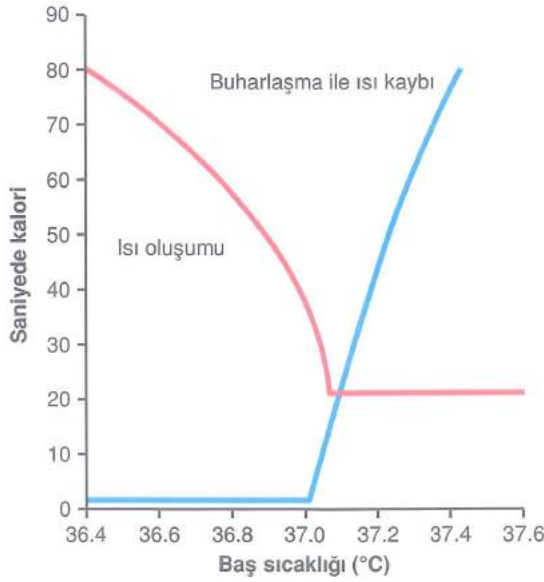
VÜCUT SICAKLIĞINI ARTIRAN YA DA AZALTAN SİNİRSEL EFEKTÖR MEKANİZMALAR

Hipotalamustaki sıcaklık merkezleri vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu haber aldıkları zaman, sıcaklığı düşürücü ya da yükseltici işlemleri başlatırlar. Okuyucular olasılıkla bunların çoğunu kendi deneyimleri ile bilirler; ancak bazı özellikler aşağıda sıralanmıştır.

Vücut Çok Sıcak Olduğunda Sıcaklık-Azaltıcı Mekanizmalar

Sıcaklık kontrol sistemi, vücut ısısı çok yükseldiği zaman vücut sıcaklığını düşürmek için üç önemli mekanizmadan yararlanır:

1. *Deri kan damarlarının vazodilatasyonu.* Vücudun hemen tüm alanlarında derideki kan damarları ileri derecede genişler. Bu, posteriyor hipotalamusta, vazokonstriksiyon yaratan sempatik merkezlerin baskılanması yoluyla gerçekleşir. Tam bir vazodilatasyon deriye ısının geçiş hızını sekiz kat kadar artırabilir.
2. *Terleme.* Vücut sıcaklığındaki yükselmenin terlemeyi artırıcı etkisi **Şekil 74-7**'de mavi çizgi ile gösterilmiştir. Vücudun iç sıcaklığı 37°C derecedeki kritik sıcaklık düzeyinin üstüne çıktığı zaman terin buharlaşmasıyla ısı kaybının hızında dik bir



Şekil 74-7. Hipotalamus sıcaklığının vücuttan buharlaşma ile olan ısı kaybına ve kas aktivitesi ve titreme ile ısı üretimi üzerine etkisi. Şekilde ısı kaybı artışının başladığı ve ısı üretiminin en düşük sabit bir düzeye ulaştığı kritik sıcaklık değeri görülmektedir.

yükselme görülmektedir. Bundan sonra vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik artış, vücuttaki bazal ısı oluşum hızının on katını uzaklaştırmaya yeterli bir terlemeye yol açmaktadır.

3. *Isı oluşumunun azalması*. Fazla ısı oluşturan titreme ve kimyasal ısı üretimi gibi mekanizmalar kuvvetle baskılanırlar.

Vücut Çok Soğuk Olduğunda Sıcaklık-Artırıcı Mekanizmalar

Vücut çok soğuduğu zaman sıcaklık kontrol sistemi yukarıdaki işlemlerin tamamen tersini yürütür. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1. *Bütün vücuttaki deride vazokonstriksiyon*. Bu, posteriyor hipotalamustaki sempatik merkezlerin uyarılmasına bağlıdır.
2. *Piloereksiyon*. Piloereksiyon tüylerin "dikleşmesi" anlamına gelir. Sempatik uyarı, kıl foliküllerine tutunan arrektör pili kaslarının kasılması ile tüyleri dikleştirir. Bu işlem insanda önemli olmamakla beraber, aşağı sınıf hayvanlarda tüylerin dikleşerek aralarında deriye yakın kalın bir "yalıtkan hava" tabakası tutmaları, çevreye ısı geçişini büyük ölçüde azaltır.
3. *Isı üretiminin (termojenez) artması*. Metabolik sistemlerle ısı üretimi, titreme, ısı üretiminin sempatik uyarılması ve tiroksin salgısı ile artırılır. Isı artışına yol açan bu mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir.

Titremenin Hipotalamus Tarafından Uyarılması. Posteriyor hipotalamusun dorsomedyal bölümünde üçüncü ventrikül çeperine yakın bir alana *titremenin primer motor merkezi* adı verilir. Bu alan normalde anteriyor hipotalamusun preoptik alanındaki ısı merkezinden gelen sinyallerle baskılanırken deri ve omurilikten gelen soğukluk sinyalleri ile de uyarılır. Bu nedenle, **Şekil 74-7**'de kırmızı çizgili eğride gösterilen "ısı üretimi"nde ani artışla görüldüğü gibi, bu merkez, vücut sıcaklığı kritik düzeyin altına bir derecenin bir kesri kadar bile indiğinde aktive olur. Beyin sapından omurilikteki yan kolonlarla iki taraflı olarak anteriyor motor nöronlara gönderilen sinyaller titreme yaratır. Bu sinyaller ritmik değildir ve kaslarda sarsı yaratmazlar. Fakat bütün vücuttaki iskelet kaslarında tonusu artırırlar. Tonus belirli bir kritik düzeyin üzerine çıktığı zaman titreme başlar. Bu belki Bölüm 55'de anlatıldığı gibi, kas iğciklerinin gerilme refleksi mekanizmasıyla geribildirim dalgalanmasından kaynaklanır. *En üst düzeydeki titreme sırasında vücutta ısı üretimi normalin dört, beş katına kadar yükselebilir.*

Isı Oluşumunun Sempatik "Kimyasal" Uyarılması. Bölüm 73'de işaret edildiği gibi, sempatik uyarma ya da dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin hücre metabolizma hızını hızla artırır. Bu etkiye *kimyasal termojenez* veya *titremeye bağlı olmayan termojenez* adı verilir. Bu kısmen noradrenalin ve adrenalin yarattığı *eşlenmemiş* oksidatif fosforilasyondan kaynaklanır. Bu da besin maddelerinin vücudun normal işlevi için gerekenden fazla enerji yaratacak düzeyde oksidasyonu anlamına gelir. Böylece hücre metabolizmasının hızı artar; ancak ATP oluşumuna yol açmaz.

Hayvanlarda kimyasal ısı üretimi derecesi hemen hemen dokularındaki *kahverengi yağ* miktarıyla doğru orantılıdır. Bu tip yağ Bölüm 73'de anlatıldığı gibi, eşleşmemiş oksidasyonun oluştuğu fazla miktarda özel mitokondri içerir. Kahverengi yağlar, noradrenalin serbestleten sempatik sinirlerden zengindir; noradrenalin *mitokondriyal eşlenmemiş protein* (*termojenin* de denir) isimli bir proteinin dokuda ifade edilmesini ve termojenezi artırır.

Aklimatizasyon süreci kimyasal ısı üretimi düzeyini çok etkiler. Haftalarca soğuk iklimde kalan sıçanlar gibi bazı hayvanlarda ısı oluşumu, ani olarak soğuğa maruz kaldıklarında yüzde 100-500 kat artabilir. Halbuki aklimatize olmamış hayvanda bu cevabın ancak üçte biri alınabilir. Bu artmış ısı üretimi besin alımında artışa eşlik eder.

Erişkin insanlarda hemen hiç kahverengi yağ bulunmadığından, kimyasal ısı üretimi ısı oluşum hızını nadiren yüzde 10-15'den fazla artırabilir. Ancak yeni doğanlarda interskapular bölgede az miktarda

kahverengi yağ bulunur ve kimyasal termojenez ısı oluşumunu yüzde 100 kadar artırabilir. Bu, olasılıkla, yeni doğanda normal vücut sıcaklığının korunmasında çok önemli bir faktördür.

Yüksek Isı Üretiminin Uzun Süreli Nedeni Olarak Yüksek Tiroksin Salgılanması. Hipotalamusta anteriyor hipotalamusun-preoptik alanının soğutulması hipotalamusun nörosekresyon yapan nöronlarından salgılanan *tirotropin-serbestletici hormonun* yapımını artırır. Bu hormon hipotalamusta portal venlerle ön hipofize taşınarak *tiroit uyarıcı hormonun* salgısını uyarır.

Bölüm 76'da açıklandığı gibi, bu hormon tiroit bezinde tiroksin salgısını artırır. Artan tiroksin de bütün vücutta farklı bir kimyasal termojenez mekanizması ile hücresel metabolizmayı hızlandırır. Ancak metabolizmadaki bu hızlanma ani olamaz; çünkü tiroit bezinin tiroksin salgı düzeyinin yükselmesini sağlayacak kadar hipertrofiye uğraması için soğuğa maruziyetin birkaç hafta sürmesi gerekir.

Hayvanların birkaç hafta boyunca aşırı soğuğa maruz kalması sonucu tiroit bezlerinin yüzde 20-40 kadar büyüdüğü görülür. Ancak insanların kendilerini hayvanlar kadar ileri derecede soğuğa maruz bırakması nadirdir. Bu nedenle, insanların soğuğa adaptasyonunda tiroidin önemini nicel olarak bilme olanağına sahip değiliz.

Kutuplarda birkaç ay kalan askeri personelde yapılan izole ölçümler metabolik hızın arttığını göstermiştir; bazı eskimolarda da bazal metabolizma hızı normal ölçüden daha yüksek bulunur. Ayrıca soğuğun tiroit bezi üzerindeki sürekli uyarıcı etkisi, belki soğuk iklimlerde yaşayan insanlardaki toksik guatr insidansının sıcak iklimlere göre daha yüksek oluşunu açıklayabilir.

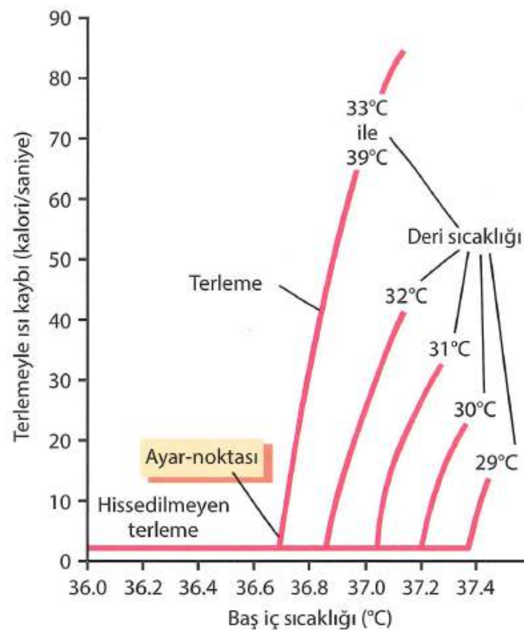
SICAKLIK KONTROLÜNDE "AYAR-NOKTASI" KAVRAMI

Şekil 74-7'de verilen örnekte açıkça görüldüğü gibi, vücudun iç sıcaklığında kritik düzey olan 37,1°C'de ısı kaybı ve ısı oluşumunda çarpıcı değişiklikler meydana gelir. Bu düzeyin üstündeki sıcaklıklarda ısı kaybının hızı, ısı oluşumundan daha fazladır. Böylece sıcaklık düşerek 37,1°C düzeyine yaklaşır. Bu düzeyin altındaki sıcaklıklarda, ısı üretim hızı, ısı kaybı hızından daha fazla olduğundan, vücut sıcaklığı yükselerek 37,1°C'a yaklaşır. Bu nedenle bu kritik sıcaklığa kontrol mekanizmasının "ayar-noktası" adı verilir. Bütün sıcaklık kontrol mekanizmaları sürekli olarak vücut sıcaklığını bu "ayar-noktası"na getirmeye yönelik çalışırlar.

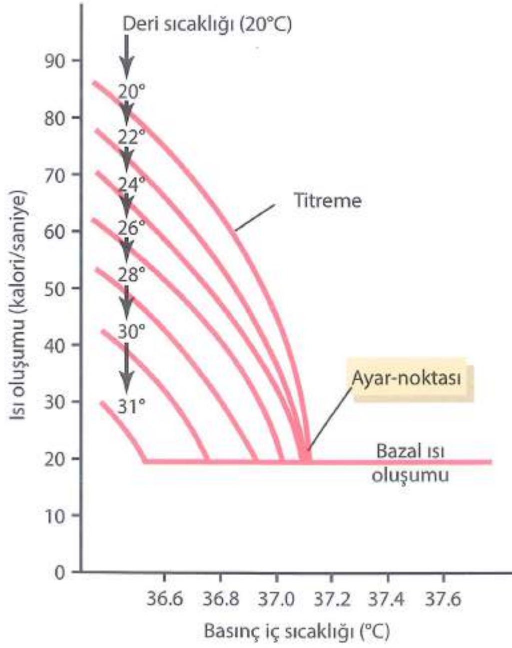
Vücut Sıcaklığının Kontrolünde Geribildirim Kazancı. Bir an için kontrol sistemlerinde Bölüm l'de ele alınan geribildirim kazanç tartışmasını hatırlayalım. Geribildirim kazanç, kontrol sistemlerinin etkinlik ölçüsüdür. Vücut sıcaklığının kontrolünde, vücudun iç sıcaklığının, ortam sıcaklığı günden güne, hatta saatten saate belirgin şekilde değişse bile mümkün olduğu kadar az değişmesi önemlidir. Isı kontrol sisteminin *geribildirim kazancı*, ortam sıcaklığındaki değişikliğin, vücut sıcaklığındaki değişikliğe oranından 1,0'ın çıkarılması ile bulunur. (Bu formül için Bölüm 1'e bakınız). Deneyler, insanda vücut sıcaklığının, ortamdaki 25°C-30°C'lik değişimlere karşın yaklaşık 1°C değiştiğini göstermiştir. Bu nedenle, vücut sıcaklığındaki kontrol için toplam mekanizmanın geribildirim kazancı 27 (28/1,0-1,0=27)'dir. Bu biyolojik kontrol sistemleri için son derece yüksek bir kazançtır. (Örneğin, arteryel basıncı kontrol eden baroreseptör sisteminde kazanç 2'den daha azdır.)

Deri Sıcaklığı İç Sıcaklığın Ayar-Noktasını Hafifçe Değiştirebilir

Hipotalamusta, üzerindeki değerlerin terlemeyi, altındaki değerlerin titremeyi başlattığı kritik sıcaklık ayar-noktası, anteriyor hipotalamusun preoptik alanındaki ısı reseptörlerinin aktivite derecesi ile belirlenir. Ancak, vücudun periferik alanlarından, özellikle deri ve bazı derin vücut dokularından (omurilik ve karın organlarından) gelen sıcaklık sinyallerinin de ısı düzenlenmesinde bir ölçüde katkıları vardır. Acaba bu katkı nasıl sağlanır? Yanıt bu sinyallerin hipotalamus termostatının ayar noktasını değiştirmeleridir. Bu etki **Şekil 74-8** ve **74-9**'da gösterilmiştir.



Şekil 74-8. Basınç iç sıcaklığındaki değişmelerin, vücuttan buharlaşma ile ısı kaybı hızı üzerine etkisi. Deri sıcaklığının, terlemenin başladığı "ayar-noktası"nın düzeyini belirlediğine dikkat ediniz. *(Dr. T. H. Benzinger'in izniyle)*



Şekil 74-9. Başın iç sıcaklığındaki değişmelerin vücuttaki ısı üretim hızına etkisi. Deri sıcaklığının, titremenin başladığı "ayar noktası'nın düzeyini belirlediğine dikkat ediniz. *(Dr. T. H. Benzinger'in izniyle)*

Derinin farklı sıcaklıklarının terleme-ayar noktasına etkisini gösteren **Şekil 74-8**'de deri sıcaklığı düştükçe ayar-noktasının yükseldiği görülmektedir. Şekildeki örnekte kişinin deri sıcaklığı 33 °C'nin üstünde iken 36,7 °C olan ayar-noktası, deri sıcaklığı 29 °C'ye düştüğünde 37,4 °C'ye yükselmektedir. Bu nedenle, deri sıcaklığı yüksek olduğu zaman, düşük olduğu değerine göre çok daha düşük hipotalamus sıcaklığında terleme başlar. Deri sıcaklığı düştüğü zaman terlemeyi baskılayan bu sistemin mantığı kolayca anlaşılabilir. Eğer deri sıcaklığı düştüğünde terleme olsaydı, deri sıcaklığının düşmesiyle birlikte terleme vücuttan büyük miktarda ısı kaybına yol açacaktı.

Benzer bir etki, **Şekil 74-9**'da görüldüğü gibi titremede meydana gelir. Yani deri soğuk olduğunda hipotalamusta sıcaklık hala yüksek bile olsa, hipotalamustaki merkezleri titreme eşiğine getirir. Bu durumda da kontrol sisteminin mantığı anlaşılabilir. Zira, deri soğukken, eğer ısı üretimi artmazsa, hızla vücut sıcaklığını da düşürecektir. Bu nedenle, deri sıcaklığının soğuk olmasının ısı yapımını artırma etkisi, aslında vücudun iç sıcaklığında meydana gelebilecek bir düşmeyi "önceden tahmin ederek" engellemesi şeklindedir.

VÜCUT SICAKLIĞININ DAVRANIŞSAL KONTROLÜ

Vücut sıcaklığı kontrolü için bilinçaltı mekanizmaların dışında, bütün mekanizmalardan daha güçlü olan bir sıcaklık kontrol mekanizması vardır. Bu, *sıcaklığın davranışsal kontrolüdür.* Bu mekanizma şöyle açıklanabilir: Vücudun iç sıcaklığı ne zaman çok yükselirse, beyin sıcaklık kontrol alanlarından başlayan sinyaller kişide psişik olarak aşırı ısınmış duygusu yaratır. Buna karşılık, vücut çok soğuduğunda ise, deriden ve belki de derin vücut reseptörlerinden gelen sinyaller, kişide rahatsızlık yaratan üşüme duygusu uyandırır. Bu nedenle, kişi tekrar rahatlamak için soğuk havada ısıtılmış bir odaya girmek ya da dondurucu havada iyi yalıtan giysiler giymek gibi uygun ortam ayarlamalarını yapmaya çalışır. Geçmişte fizyologların çoğunun görüşünün aksine, bu mekanizma vücut ısısının kontrolünde çok daha etkili bir sistemdir. Gerçekten de, şiddetli soğuk ortamlarda vücut ısısının kontrolü için tek gerçek etkin mekanizma budur.

Deride Bölgesel Sıcaklık Refleksleri

Eğer kişi ayağını sıcak bir lambanın altına uzatıp bir süre orada tutarsa, *bölgesel vazodilatasyon* ve hafif bir *bölgesel terleme* gelişir. Aksine ayağını soğuk suya soktuğunda ise, bölgesel vazokonstriksiyon olur ve terleme kesilir. Bu reaksiyonlarda sıcaklığın doğrudan kan damarlarına ve ter bezlerine etkilerinin yanısıra, derideki reseptörlerden omuriliğe, oradan da derinin aynı bölgelerine ulaşan bölgesel spinal reflekslerin de etkisi vardır. Ancak bu bölgesel etkilerin *şiddeti de* hipotalamustaki termostatın kontrolü altındadır. Böylece etkilerin tümü yaklaşık olarak hipotalamusun kontrol sinyali ile bölgesel sinyalin *çarpımına* eşit olur. Bu refleksler vücudun bölgesel olarak ısıtılan ya da soğutulan bölgesinde ısının aşırı değiş tokuşunu önlemeye yardımcı olmaktadır.

Omurilik Kesildikten Sonra Vücudun İç Sıcaklığının Düzenlenmesi Bozulur. Omurilik, sempatik sinirlerin çıkışının üstünde boyun bölgesinde kesildiğinde, vücut sıcaklığının kontrolü son derece zayıflar. Çünkü artık hipolatamus vücudun hiç bir yerinden deri kan akımını ve terleme derecesini kontrol edemez. Deri, omurilik ve intraabdominal reseptörlerden kaynaklanan bölgesel sıcaklık refleksleri devam etse bile, bu durum değişmez. Bu refleksler hipotalamus tarafından yapılan kontrole kıyasla çok zayıftır.

Bu koşullarda insanlarda, vücut sıcaklığı hastanın baş bölgesindeki soğuk ve sıcak duyularının oluşturduğu psişik yanıta göre, yani davranışlarıyla kontrol edilmelidir; yani giyimini davranışsal olarak değiştirir; uygun sıcaklık ya da serinlikteki ortamlara geçer.

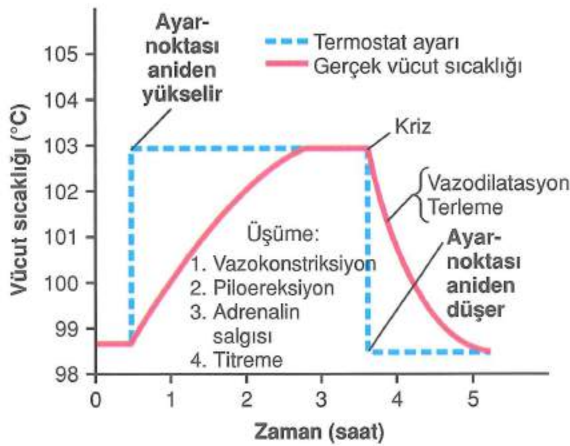
VÜCUT SICAKLIK DÜZENLENMESİNDEKİ BOZUKLUKLAR

ATEŞ

Vücut sıcaklığının normal sınırların üstüne çıkması anlamına gelen ateş, beyindeki anormalliklere ya da sıcaklığı düzenleyen merkezleri etkileyen toksik maddelere bağlı ortaya çıkar. Ateş (ve normalin altındaki vücut sıcaklıkları) yaratan bazı nedenler **Şekil 74-10**'da görülmektedir.



Şekil 74-10. Çeşitli koşullarda vücut sıcaklığı değişiklikleri *(DuBois'dan yenien çizilmiştir. Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.))*



Şekil 74-11. Hipotalamustaki termostatın ayarının değişmesinin etkileri.

Bunlar arasında bakteriyel hastalıklar, beyin tümörleri ve sıcak çarpması yaratacak ortam koşulları yer alır.

Ateşli Hastalıklarda Hipotalamustaki Termostatın Yeni Bir Noktaya Ayarlanması—Pirojenlerin Etkisi

Birçok proteinler, proteinlerin yıkım ürünleri ve başka bazı maddeler, özellikle bakteri hücre zarlarından serbestlenen lipopolisakkarit toksinler, hipotalamustaki termostatın ayar noktasının yükselmesine yol açarlar. Bu etkiyi yaratan maddelere *pirojenler* denir. Hastalık koşullarında ateşi yaratan, toksik bakterilerden serbestlenen ya da dejenere dokulardan serbestlenen pirojenlerdir. Hipotalamustaki termostat normalden daha yüksek bir noktaya ayarlandığı zaman vücut sıcaklığını artıracak tüm mekanizmalar harekete geçer ve artmış ısı üretimi ve ısının korunması önem kazanır. **Şekil 74-11**'de gösterildiği gibi, termostat yüksek bir düzeye ayarlandıktan sonraki birkaç saat içinde vücut sıcaklığı da bu düzeye erişir.

Pirojenlerin Ateş Oluşturma Mekanizması—Sitokinlerin Rolü. Hayvan deneyleri, pirojenlerden bazılarının hipotalamusa enjeksiyonunun hipotalamustaki termostatın ayar noktasını yükselttiğini göstermiştir. Ancak başka pirojenler dolaylı olarak etki gösterir; bu etkiye yol açmaları için saatler süren bir sessiz dönem gerekir. Bu durum, bakteriyel pirojenlerin, özellikle gram negatif bakterilerdeki *endotoksinlerin* çoğu için geçerlidir.

Bakteriler ya da bakterilerin parçalanma ürünleri dokularda ya da kanda mevcut olduklarında *kan lökositleri, doku makrofajları ve büyük granüllü katil lenfositler tarafından fagosite edilirler.* Bu hücrelerin tümü bakteri ürünlerini sindirdikten sonra *interlökin-1* adı verilen *lökosit pirojeni* ya da *endojen pirojen* de denilen bir maddeyi vücut sıvılarına verirler. İnterlökin-1, hipotalamusa ulaştığında, derhal ateş üreten mekanizmaların aktiflenmesine yol açar ve vücut sıcaklığını bazen 8-10 dakikada önemli ölçüde artırır. Kan lökositleri, doku makrofajları ve katil lenfositlerin etkileriyle birlikte, bakterilerden açığa çıkan *endotoksin lipopolisakkaridinin 1 gramının on milyonda biri* ateşe neden olabilir. Lipopolisakkaride cevap olarak oluşan ve ateş oluşturan interlökin-1 miktarı sadece birkaç nanogramdır.

Birçok deney, interlökin-1'in önce prostaglandinlerden birinin, prostaglandin E_2 ya da benzer bir maddenin oluşumuna neden olduğunu ve daha sonra bu maddelerin ateş oluşturmak üzere hipotalamusa etki ettiklerini ortaya koymuştur. İlaçlarla prostaglandin oluşumu engellenirse ateş tamamen kaybolur ya da en azından azalır. Bu da, aspirinin ateşin derecesini nasıl düşürdüğünü açıklamaktadır. Aspirin araşidonik asitten prostaglandinlerin oluşumunu engelleyerek bu etkiye neden olur. Aspirin gibi ateş düzeyini indiren ilaçlara *antipiretikler* adı verilir.

Beyin Lezyonlarına Bağlı Ateş. Bir beyin cerrahı hipotalamus bölgesinde operasyon yaptığında daima şiddetli bir ateş meydana gelir; bunun tersi, yani hipotermi nadiren görülür. Bu da vücut sıcaklık kontrolünde hipotalamustaki termostat mekanizmasının önemini ve hipotalamustaki anormalliklerin kolaylıkla bu termostatın ayar noktasını değiştirebileceğini kanıtlamaktadır. Sıklıkla uzun süre yüksek sıcaklığa neden olan başka bir koşul da, hipotalamusun beyin tümörlerinin baskısı altında kalmasıdır.

Ateşli Durumların Özellikleri

Titreme. Hipotalamustaki termostatın ayar noktası ani olarak (doku harabiyeti, pirojen maddeler ya da dehidratasyon sonucu) normal düzeyden daha yükseğe çıktığı zaman, vücut sıcaklığının bu yeni ayar-noktasına ulaşması saatler alır.

Şekil 74-11'de, ayar-noktasının ani olarak 39,4°C'a çıkışının etkisi görülmektedir. Kanın sıcaklığı, hipotalamusun termostatının ayar noktasının altında bulunduğundan, vücut sıcaklığını yükseltmek için kullanılan cevaplar gelişir. Bu süre içinde, vücut sıcaklığı zaten normalin üstüne çıkmış olduğu halde, kişi aşırı soğuk hissederek titrer. Aynı zamanda vazokonstriksiyon nedeniyle deri soğuktur ve titreme sebebiyle bütün vücut sarsılır. Titremeler, vücut sıcaklığını, hipotalamusun ayar noktası olan 39,4°C'a çıkarıncaya kadar devam eder. Daha sonra vücut sıcaklığı bu değere ulaştığı zaman kişi artık ne üşür ne de sıcaklık hisseder. Hipotalamusun termostatını bu yüksek değere ayarlayan faktörün etkisi devam ettiği sürece, vücut sıcaklığı az çok normal düzen içinde, ancak bu yüksek ayar noktasına uygun şekilde kontrol edilir.

Kriz veya "Ateş Basması". Eğer yüksek sıcaklığı yaratan faktör birden uzaklaştırılırsa, hipotalamustaki termostatın ayar noktası daha düşük bir değere iner, **Şekil 74-11**'de görüldüğü gibi hatta belki normal düzeye döner. Bu örnekte vücut ısısı hala 39,4°C olduğu halde hipotalamus, sıcaklığı 37 °C'e ayarlamaya çalışmaktadır. Bu durum, anteriyor hipotalamusta preoptik alanın aşırı ısıtılmasına benzer ve yoğun bir terleme ile yaygın vazodilatasyon sonucu derinin ısındığı gözlenir. Ateşli hastalıkta, olaylardaki bu ani değişikliğe "kriz" ya da daha uygun olarak "ateş basması" adı verilir. Eskiden, antibiyotiklerin keşfinden önce daima bu kriz kaygılı bir biçimde beklenirdi; çünkü hekim bundan sonra hastanın ateşinin düşeceğini bilirdi.

Isı Çarpması

Aşırı sıcağa dayanma sınırı hemen tamamen sıcaklığın kuru veya nemli olmasına bağımlıdır. Eğer hava tamamen kuru ve akımlarla vücuttan kolayca buharlaşmayı sağlıyorsa kişi birkaç saatlik 54°C çevre sıcaklığına dayanabilir. Öte yandan, eğer hava %100 nemlendirilmiş ya da vücut su içinde ise, çevre sıcaklığı yaklaşık 34°C'nın üstüne çıkar çıkmaz vücut sıcaklığı yükselmeye başlar. Eğer kişi çok ağır bir iş yapıyorsa, sıcak çarpmasına yol açabilecek bu *kritik çevre sıcaklık değeri* 29-32°C'e kadar inebilir.

Vücut sıcaklığı kritik sıcaklığın üstüne, 41-42°C'a çıktığında kişide *sıcaklık çarpması* görülebilir. Vücut sıcaklığı derhal düşürülmezse baş dönmesi, karın ağrısı, kusma, bazen deliryum ve nihayet bilinç kaybını içeren belirtiler ortaya çıkar. Bu semptomların birçoğu, terle fazla miktarda su ve elektrolit kaybına bağlı gelişen *dolaşım şoku* nedeniyle sık sık şiddetlenebilir.

Ancak hiperpireksinin kendisinin de vücut dokuları üzerine, özellikle de beyne büyük ölçüde hasar verici etkisi vardır ve birçok etkiden sorumludur. Gerçekten de, birkaç dakikalık yüksek ateş bile bazen öldürücü olabilmektedir. Bu nedenle, sıcak çarpmasında kişinin derhal soğuk su banyosuna konularak tedavisi birçok otorite tarafından önerilmektedirler. Ancak bu sırada kontrol edilmeyen titreme ile ısı yapımı önemli ölçüde arttığından, deriyi süngerle, ya da püskürterek soğutmanın vücudun iç sıcaklığını daha çabuk düşürdüğüne dair öneriler de vardır.

Yüksek Sıcaklığın Zararlı Etkileri. Hiperpireksiden ölen bir kişideki başlıca patolojik bulgular arasında, bölgesel kanamalar ve bütün vücut hücrelerinin özellikle de beyin hücrelerinin parankim dejenerasyonu yer alır. Nöron hücreleri haraplandıklarında asla yenilenmezler. Karaciğer, böbrekler ve diğer vücut organlarından birinde ya da birkaçında harabiyet bazen sıcak çarpmasından günler sonra ölüme yol açabilir.

Sıcağa Aklimatizasyon. Çoğu kez kişilerin aşırı sıcağa aklimatize olmaları büyük önem taşır. Tropikal bölgelerde görev yapan askerler ve Güney Afrika'da 2 mil derinde sıcaklığın vücut sıcaklığına ve nemin yüzde yüze ulaştığı altın madenlerinde çalışan işçiler buna örnek gösterilebilir. Her gün önemli ölçüde ağır bir işi yaparken saatlerce sıcağa maruz kalan bir kişide bir ile üç hafta sonra sıcak ve nemli koşullara karşı toleransın arttığı görülür.

Aklimatizasyon sürecinde gelişen en önemli fizyolojik değişimler belki de terleme hızının iki kata yakın artması, plazma hacminin artması, ter ve idrarla tuz kaybının hemen hemen hiç denecek kadar azalmasıdır. Son iki etki adrenal bezlerden aldosteron salgısının artmasına bağlıdır.

Vücudun Aşırı Soğukta Kalması

Buzlu suya maruz kalan bir kişide, derhal tedavi edilmezse genellikle yaklaşık 20-30 dakika içinde kalp durması ya da fibrilasyon ile ölüm görülür. Bu sırada, vücut iç sıcaklığı 25°C'e düşer. Eğer hızla dışarıdan ısı uygulanırsa hasta kurtarılabilir.

Düşük Sıcaklıklarda Sıcaklık Düzenlenmesinin Kaybı. **Şekil 74-10**'da işaret edildiği gibi, bir kere vücut sıcaklığı 29°C altına düştükten sonra hipotalamusun sıcaklık düzenleme yeteneği tamamen kaybolur. Hatta vücut sıcaklığı 34°C'ın altına inmiş olsa bile büyük ölçüde bozulur. Sıcaklık düzenlenmesinin kaybı kısmen, vücut sıcaklığındaki her 1-2°C düşmeye karşılık hücrelerde ısı üretim hızının yaklaşık iki katı azalmasına bağlıdır. Aynı zamanda uyku (daha sonra koma hali gelişerek), merkezi sinir sisteminde ısı kontrol mekanizmasını depresyona uğratır ve titremeyi önler.

Soğuk Isırması. Vücut aşırı düşük sıcaklığa maruz kaldığı zaman yüzey bölgeleri donabilir; bu donmaya *soğuk ısırması* adı verilir. Özellikle kulak memeleri ve el ve ayak parmaklarında oluşur. Donma, hücrelerde aşırı buz kristalleri oluşturacak kadar fazla ise, dolaşım bozukluğu ve bölgesel doku hasarı gibi kalıcı harabiyete neden olur. Buzun çözülmesini sıklıkla gangren izler; bu nedenle donuk alanların cerrahi olarak çıkarılması gerekir.

Donma Sıcaklıklarında Soğuk Isırmasına Karşı Son Koruma, Soğuğa Bağlı Gelişen Vazodilatasyondur. Dokuların sıcaklığı donma noktasına indiği zaman, vasküler yataktaki düz kaslar bizzat soğuğun etkisiyle paralize olur ve gelişen ani vazodilatasyon, deride birdenbire bir kızarmayla kendini gösterir. Bu mekanizma, deriye sıcak kan akışını sağlayarak donuğun önlenmesine yardımcı olur. Bu mekanizma insanda, her zaman soğukta yaşayan aşağı sınıf hayvanlara göre çok daha az gelişmiştir.

Yapay Hipotermi. Bir insanda kuvvetli sedatifler yardımıyla hipotalamustaki termostatın etkinliği bastırıldıktan sonra buzla, soğutucu battaniyeler vb. ile vücut sıcaklığını düşürmek çok kolaydır. Vücuda sürekli olarak soğuk su veya alkol püskürterek vücut ısısının birkaç gün ya da hafta 32°C'un altında kalması sağlanabilir. Bu çeşit yapay soğutma kalp cerrahisinde sık olarak kullanılarak kalp dakikalarca durdurulabilir. Bu sınırlardaki soğutma doku zararına yol açmaz; fakat kalbi yavaşlatır ve hücre metabolizması ileri derecede baskılanır. Böylece vücut hücreleri, cerrahi işlem sırasında kan akımı olmadan 30 dakikadan 1 saate kadar yaşamlarını sürdürebilirler.

Kaynaklar

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 24:408, 2013.

Clapham JC: Central control of thermogenesis. Neuropharmacology 63:111, 2012.

Crandall CG, González-Alonso J: Cardiovascular function in the heat-stressed human. Acta Physiol (Oxf) 199:407, 2010.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat. J Physiol 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. News Physiol Sci 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins. News Physiol Sci 19:11, 2004.

Leon LR, Helwig BG: Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol 109:1980, 2010.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. Cell Metab 19:741, 2014.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Nakamura K: Central circuitries for body temperature regulation and fever. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301:R1207, 2011.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nat Rev Neurosci 4:529, 2003.

Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R37, 2007.

Schlader ZJ, Stannard SR, Mündel T: Human thermoregulatory behavior during rest and exercise—a prospective review. Physiol Behav 99:269, 2010.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev 86:435, 2006.

Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R669, 2013.

Tupone D, Madden CJ, Morrison SF: Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. Front Neurosci 8:14, 2014.

XIV

ÜNİTE

Endokrinoloji ve Üreme



Endokrinolojiye Giriş

VÜCUT İŞLEVLERİNİN KİMYASAL HABERCİLER İLE DÜZENLENMESİ

Vücuttaki hücre, doku ve organların etkinlikleri çeşitli kimyasal haberci sistemlerin karşılıklı etkileşimi ile düzenlenir:

1. *Nörotransmiterler* sinirlerin akson sonlanmalarından sinaptik aralığa serbestleşir ve sinir işlevlerini bölgesel olarak kontrol eder.
2. *Endokrin hormonlar* bezler veya özelleşmiş hücreler tarafından kana salgılanır ve vücudun başka bir bölgesindeki hücrelerin işlevlerini etkiler.
3. *Nöroendokrin hormonlar* nöronlar tarafından kana salgılanır ve vücudun başka bir bölgesindeki hedef hücrelerin işlevlerini etkiler.
4. *Parakrinler* hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanır ve farklı tipteki komşu hedef hücreleri etkiler.
5. *Otokrinler* hücre dışı sıvıya salgılanır ve kendisini salgılayan hücrenin işlevlerini etkiler.
6. *Sitokinler* hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanan peptitlerdir. Otokrin, parakrin veya endokrin hormonlar gibi işlev görebilirler. Yardımcı hücreler tarafından salgılanan ve immün sistemin diğer hücrelerini etkileyen *lenfokinler* ve *interlökinler,* sitokin örnekleridir (35. Bölüme bakınız). Adipositlerde yapılan *leptin* gibi sitokin hormonlar bazen *adipokinler* olarak adlandırılır.

Bundan sonraki birkaç bölümde, birçok kimyasal haberci sistemin homeostazı sağlamak için bir arada çalıştıkları göz önüne alınarak, endokrin ve nöroendokrin hormon sistemleri tartışılacaktır. Örneğin, adrenal medulla ve hipofiz hormonları, esas olarak sinirsel uyarana yanıt olarak salgılanır. Hipotalamustaki nöroendokrin hücrelerin aksonları arka hipofiz ve medyan eminenste sonlanır. Bu hücrelerden *antidiüretik hormon* (ADH), *oksitosin* ve ön hipofiz hormon salgısını kontrol eden *hipofizotropik hormonlar* gibi çeşitli nörohormonlar salgılanır.

Endokrin hormonlar dolaşım sistemi aracılığıyla, bazı durumlarda sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm vücut hücrelerine taşınır; burada reseptörlere bağlanarak çeşitli hücresel reaksiyonları başlatır. Bazı endokrin hormonlar vücutta çok farklı hücre tiplerini etkiler; örneğin, *büyüme hormonu* (ön hipofiz bezinden salgılanır) vücudun büyük bir bölümünde büyümeyi sağlar; *tiroksin* (tiroit bezinden salgılanır) hemen hemen tüm vücut hücrelerinde kimyasal reaksiyonların hızını artırır.

Diğer hormonlar sadece belirli *hedef dokuları* etkiler; çünkü sadece bu dokularda hormona özgül reseptörler bulunur. Örneğin, ön hipofizden salgılanan *adrenokortikotropik hormon* (ACTH) özgül olarak adrenal korteksi uyarıp adrenokortikal hormonların salgılanmasını sağlarken *over hormonları* esas etkilerini dişi cinsiyet organları ve ikincil cinsiyet özellikleri üzerinde gösterir.

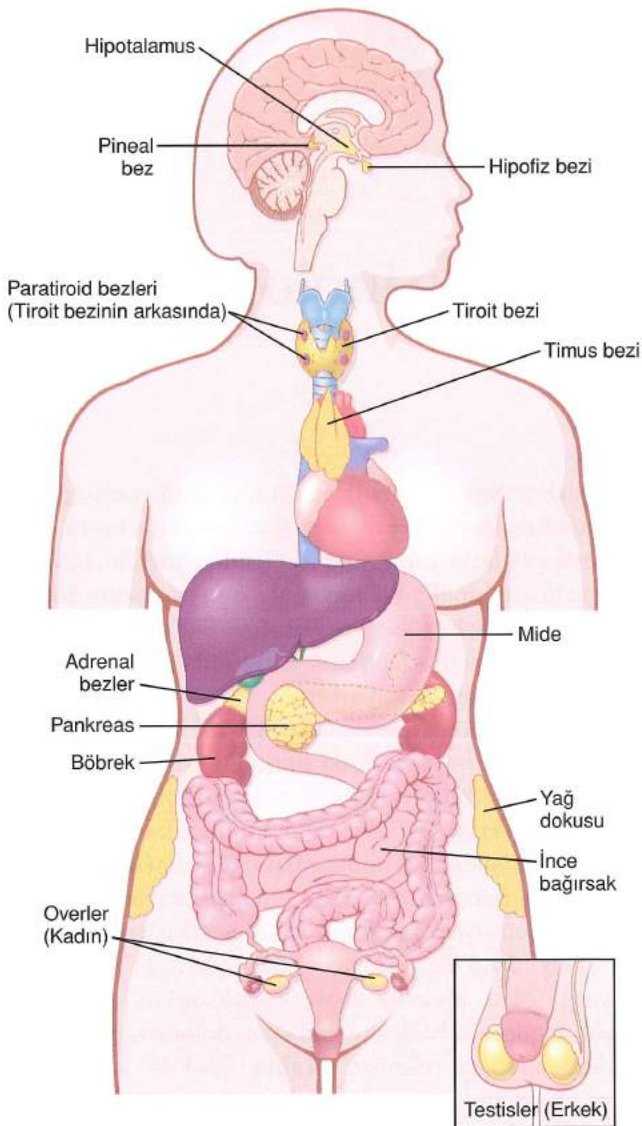
Şekil 75-1'de, cinsiyet hormonlarının diğer bir kaynağı olan plasenta hariç olmak üzere, vücuttaki başlıca endokrin bezler ve endokrin dokuların anatomik yerleşimleri gösterilmiştir. **Tablo 75-1**'de ise, çeşitli hormon sistemleri ve en önemli etkileri görülmektedir.

Vücuttaki bu hormon sistemleri, metabolizma, büyüme ve gelişme, su ve elektrolit dengesi, üreme ve davranış gibi hemen tüm vücut işlevlerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Örneğin, büyüme hormonunun yokluğunda kişi cüce kalacaktır. Tiroit bezinde tiroksin ve triiyodotironin yapılmaması, vücuttaki hemen tüm kimyasal reaksiyonları yavaşlatacak, kişi de tembelleşecektir. İnsülinin yokluğunda, hücreler enerji için çok az karbonhidrat kullanabilecek, cinsiyet hormonları olmadan cinsiyet gelişimi ve cinsel işlevler gerçekleşemeyecektir.

HORMONLARIN KİMYASAL YAPISI VE SENTEZİ

Hormonlar genel olarak üç ana gruba ayrılır:

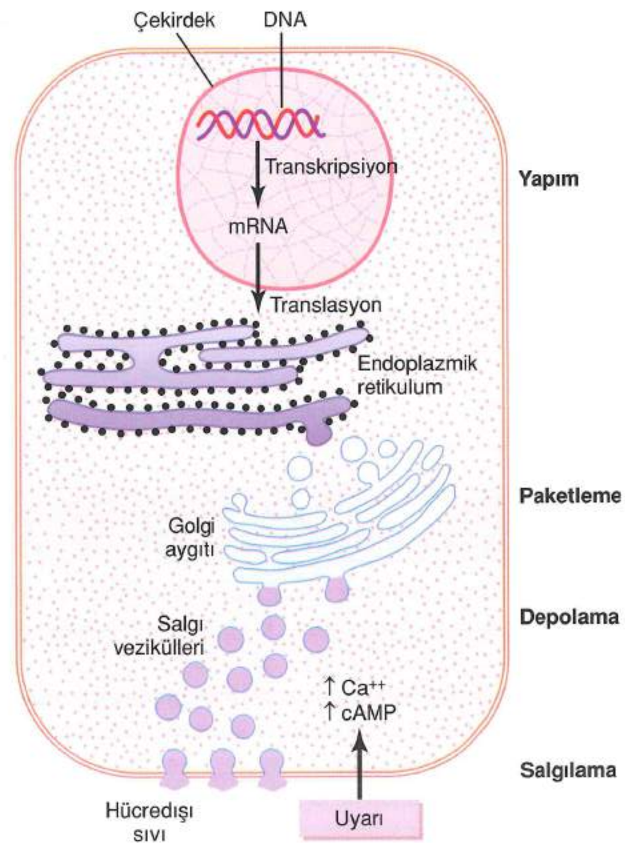
1. *Proteinler ve polipeptitler:* Ön ve arka hipofiz bezinden, pankreastan (insülin ve glukagon), paratiroit bezinden (paratiroit hormon) salgılanan hormonlar ve **Tablo 75-1**'de görülen diğer birçok hormon bu gruptadır.



Şekil 75-1. Vücuttaki başlıca endokrin bezlerin ve dokuların anatomik yerleşimi.

2. *Steroitler,* adrenal korteks (kortizol ve aldosteron), overler (östrojen ve progesteron), testisler (testosteron) ve plasentadan (östrojen ve progesteron) salgılanır.
3. *Tirozin amino asidi türevleri* tiroit bezinden (tiroksin ve triiyodotironin) ve adrenal medulladan (adrenalin ve noradrenalin) salgılanır. Bilinen polisakkarit veya nükleik asit yapısında hormon yoktur.

Polipeptit ve Protein Yapısındaki Hormonlar Gerek Duyuluncaya Kadar Salgı Veziküllerinde Depolanır. Vücuttaki hormonların çoğu polipeptit ve protein yapısındadır. Bu hormonların büyüklüğü üç amino asit kadar küçük peptitlerden (tirotropin serbestleştirici hormon) yaklaşık 200 amino asitli proteinlere (büyüme hormonu ve prolaktin) kadar değişebilir. Genelde 100 veya daha fazla sayıda amino asitten oluşan polipeptitler *proteinler,* 100'den daha az sayıda amino asitten oluşan polipeptitler ise *peptitler* olarak adlandırılır. Protein ve peptit hormonlar, diğer proteinler gibi endokrin hücrelerin granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir (**Şekil 75-2**). Bu tip hormonlar genellikle, ilk önce biyolojik aktivitesi olmayan büyük proteinler şeklinde *(preprohormon)* yapılır; bu proteinler daha sonra endoplazmik retikulumda *prohormon* denilen daha küçük proteinleri oluşturacak şekilde parçalanır. Buradan da salgı vezikülleri içinde paketlenmek üzere Golgi aygıtına taşınırlar. Prohormonlar, bu aşamada veziküllerdeki enzimler tarafından küçük, biyolojik olarak aktif hormonlara ve aktivitesi olmayan parçalara ayrılır. Bu veziküller sitoplazmada depolanırlar ve birçoğu salgılanmaları gerekene kadar hücre zarına bağlı durumda bulunur. Hormonların (aynı zamanda inaktif parçaların) salgılanması, salgı vezikülleri ile hücre zarının kaynaşması sonucu granül içeriğinin *ekzositoz* yoluyla interstisyel sıvıya veya doğrudan kana verilmesiyle gerçekleşir.



Şekil 75-2. Peptit hormonların sentezi ve salgılanması. Hormon salgısı için uyarı, daha çok hücre içi kalsiyum veya siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinin değişikliğidir.

Pek çok durumda, ekzositozu uyaran olay, plazma zarının depolarizasyonuna bağlı olarak sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır. Diğer durumlarda, endokrin hücrenin yüzey reseptörünün uyarılması siklik adenozin monofosfatın (cAMP) artmasına ve bunu

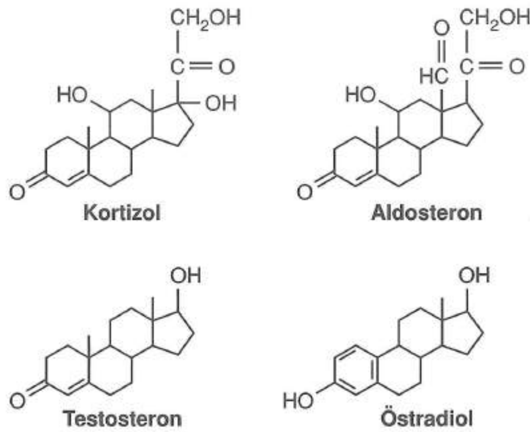
Tablo 75-1 Endokrin Bezler, Hormonlar, Hormonların İşlevi ve Yapısı

Bez/Doku	Hormonlar	Başlıca İşlevleri	Kimyasal Yapısı
Hipotalamus (Bölüm 76)	Tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH)	Tiroit uyarıcı hormon ve prolaktin salgılanmasını uyarır	Peptit
	Kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH)	Adrenokortikotropik hormonun serbestleşmesine neden olur	Peptit
	Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon (GHRH)	Büyüme hormonunun serbestleşmesine neden olur	Peptit
	Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH) (somatostatin)	Büyüme hormonunun serbestleşmesini baskılar	Peptit
	Gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)	Luteinleştirici hormon ve follikül uyarıcı hormonun serbestleşmesine neden olur	
	Dopamin veya prolaktin inhibe edici faktör (PIF)	Prolaktinin serbestleşmesini baskılar	Amin
Ön Hipofiz (Bölüm 76)	Büyüme hormonu	Protein yapımını ve tüm hücre ve dokuların büyümesini uyarır	Peptit
	Tiroit uyarıcı hormon	Tiroit hormonlarının yapımını ve salgılanmasını uyarır (tiroksin ve triiyodotironin)	Peptit
	Adrenokortikotropik hormon	Adrenokortikal hormonların yapımını ve salgılanmasını uyarır (kortizol, androjenler ve aldosteron)	Peptit
	Prolaktin	Meme bezlerinin gelişmesini ve süt salgılamasını sağlar	Peptit
	Follikül uyarıcı hormon	Overlerde folliküllerin büyümesini, testislerde Sertoli hücrelerinde spermin olgunlaşmasını sağlar	Peptit
	Luteinleştirici hormon	Testislerin Leydig hücrelerinde testosteron yapımını uyarır; overlerde ovulasyonu, korpus luteumun oluşumunu ve östrojen ve progesteron yapımını uyarır	Peptit
Arka hipofiz (Bölüm 76)	Antidiüretik hormon (ADH) (vazopressin olarak da adlandırılır)	Böbreklerde suyun geri emilimini artırır, vazokonstriksiyona neden olur ve kan basıncını artırır	Peptit
	Oksitosin	Memelerden süt ejeksiyonunu ve uterusun kasılmasını uyarır	Peptit
Tiroit (Bölüm 77)	Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)	Hücrelerin çoğunda kimyasal reaksiyonları hızlandırarak vücutta metabolizma hızını artırır	Amin
	Kalsitonin	Kemiklerde kalsiyumun depolanmasını artırır ve hücre dışı sıvıda kalsiyum iyon düzeyini azaltır	Peptit
Adrenal Korteks (Bölüm 78)	Kortizol	Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının kontrolü ile ilgili birçok metabolik işlevi vardır; ayrıca antiinflamatuvar etkilere sahiptir	Steroit
	Aldosteron	Böbreklerde sodyumun geri emilimini, potasyum ve hidrojen iyonu salgılanmasını artırır	Steroit
Adrenal Medulla (Bölüm 61)	Noradrenalin ve adrenalin	Sempatik uyarılma ile aynı etkileri gösterir.	Amin
Pankreas (Bölüm 79)	İnsülin (β hücreleri)	Çoğu vücut hücresine glikoz girişini sağlar ve bu yolla karbonhidrat metabolizmasını kontrol eder	Peptit
	Glukagon (α hücreleri)	Glikozun karaciğerde yapımını ve vücut sıvılarına serbestleşmesini artırır	Peptit
Paratiroit (Bölüm 80)	Paratiroithormon (PTH)	Kalsiyumun bağırsaktan ve böbreklerden emilimini ve kemiklerden serbestleşmesini artırarak serum kalsiyum iyon düzeyini kontrol eder	Peptit
Testisler (Bölüm 81)	Testosteron	Erkek üreme sisteminin ve erkek ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlar	Steroit
Overler (Bölüm 82)	Östrojenler	Kadın üreme sisteminin, kadınlarda memelerin ve kadın ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlar	Steroit
	Progesteron	Uterus endometriyal bezlerinden "uterus sütü"nün salgılanmasını uyarır; memedeki salgı yapıcı oluşumların gelişmesini sağlar	Steroit

Devam ediyor

Tablo 75-1 Endokrin Bezler, Hormonlar, Hormonların İşlevi ve Yapısı. (Devamı)

Bez/Doku	Hormonlar	Başlıca İşlevleri	Kimyasal Yapısı
Plasenta (Bölüm 83)	İnsan koryonik gonadotropini (HCG)	Korpus luteumun büyümesini ve korpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanmasını sağlar	Peptit
	İnsan somatomammotropini	Olasılıkla anne memeleri ve bazı fetal dokuların gelişimine yardım eder	Peptit
	Östrojenler	Over kaynaklı östrojenlerin etkilerine bakınız	Steroit
	Progesteron	Over kaynaklı progesteronun etkilerine bakınız	Steroit
Böbrek (Bölüm 26)	Renin	Anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalizler (enzim gibi davranır)	Peptit
	1,25-Dihidroksikolekalsiferol	Kalsiyumun bağırsaklardan emilimini ve kemik mineralizasyonunu artırır	Steroit
	Eritropoetin	Eritrosit yapımını artırır	Peptit
Kalp (Bölüm 22)	Atriyal natriüretik peptit (ANP)	Böbreklerden sodyumun atılmasını artırır; kan basıncını düşürür	Peptit
Mide (Bölüm 65)	Gastrin	Paryetal hücrelerden HCl salgılanmasını uyarır	Peptit
İnce Bağırsak (Bölüm 65)	Sekretin	Pankreas asiner hücrelerinden bikarbonat ve suyun serbestleşmesini uyarır	Peptit
	Kolesistokinin (CCK)	Safra kesesinin kasılmasını ve pankreas enzimlerinin serbestleşmesini uyarır	Peptit
Adipositler (Bölüm 72)	Leptin	İştahı baskılar; termogenezi uyarır	Peptit



Şekil 75-3. Çeşitli steroit hormonların kimyasal yapısı.

takiben protein kinazların aktivasyonu ile hormon salgısının başlamasına neden olur. Peptit hormonların suda çözünür olması, hedef dokulara taşınmak üzere kolayca dolaşım sistemine geçmelerini sağlar.

Steroit Hormonlar Genellikle Kolesterolden Sentezlenir ve Depolanmaz. Steroit hormonların kimyasal yapısı kolesterole benzer ve çoğu durumda kolesterolden sentezlenirler. Lipitte çözünürler ve üç sikloheksil, bir siklopentil halkasından oluşurlar (**Şekil 75-3**).

Steroit sentezleyen endokrin hücrelerde genellikle çok az miktarda hormon depolanmakla birlikte, bir uyaranı takiben, sitoplazma vakuollerinde depolanan büyük miktardaki kolesterol esteri, steroit sentezi için hızla mobilize olur. Bu hücrelerdeki kolesterolün çoğu plazmadan gelir; ancak hücrelerde de yeni *(de novo)* kolesterol sentezi gerçekleşir. Steroitler lipitte çözünürlüklerinin oldukça yüksek olması nedeniyle, yapılır yapılmaz kolayca hücre zarından difüzyonla interstisyel sıvıya, oradan da kana geçerler.

Amin Hormonlar Tirozinden Türetilirler. Tirozinden kaynaklanan iki grup hormonun, tiroit ve adrenal medulla hormonlarının her ikisi de, salgı hücrelerinin sitoplazmasındaki enzimlerin etkisiyle oluşur. Tiroit hormonları tiroit bezinde yapılır, depolanır ve aynı bezdeki büyük folliküllerde depolanan *tiroglobülin* proteininin makromoleküllerine katılır. Aminlerin tiroglobülinden ayrılması ve serbest hormonların kana geçmesiyle hormon salgısı gerçekleşmiş olur. Kana geçtikten sonra hormonların büyük kısmı plazma proteinleriyle, özellikle *tiroksin-bağlayan globülin* ile bağlanır. Bu proteinler, hormonları hedef dokularda yavaş bir şekilde serbestleştirir.

Adrenalin ve noradrenalin adrenal medullada yapılır; normalde adrenal medulladan adrenalin salgısı noradrenalinden dört kat daha fazladır. Katekolaminler önceden hazır veziküllere alınıp, salgılanıncaya kadar hücrede depolanır ve protein hormonlar gibi ekzositoz ile salgılanırlar. Dolaşıma girdikten sonra, plazmada serbest şekilde veya diğer maddelerle bağlı şekilde bulunurlar.

HORMONLARIN SALGILANMASI, TAŞINMASI VE KANDAN UZAKLAŞTIRILMASI

Uyarıyı Takiben Hormon Salgısının Başlaması ve Farklı Hormonların Etki Süreleri. Noradrenalin ve adrenalin gibi bazı hormonlar, bezin uyarılmasından sonra birkaç saniye içerisinde salgılanır ve tüm etkilerini birkaç saniye ile birkaç dakika içerisinde gösterirler. Tiroksin veya büyüme hormonu gibi hormonların etkinliklerinin tam olarak görülmesi için aylar gerekebilir. Bu şekilde her hormonun etkisinin başlaması ve etki süresi kendine özgüdür, özgül kontrol görevini yürütecek şekilde ayarlanmıştır.

Hormonların Kandaki Düzeyleri ve Salgılanma Hızları. Birçok metabolik ve endokrin işlevin kontrolü için gerekli hormonların miktarı inanılmaz derecede küçüktür. Kandaki düzeyleri her bir mililitre kanda 1 pikogram (bir gramın milyonda birinin milyonda biri) kadar küçük bir değerden en çok birkaç mikrograma (bir gramın milyonda birkaçı) kadar değişebilir. Aynı şekilde çeşitli hormonların salgılanma hızları da, genellikle günde mikrogram ya da miligram olacak şekilde son derece düşüktür. Bu bölümde daha sonra, hedef dokuların, bu kadar az miktardaki hormonun bile fizyolojik sistemler üzerinde kuvvetli bir kontrol oluşturmasını sağlayan çok özelleşmiş mekanizmalara sahip olduğunu göreceğiz.

HORMON SALGISININ KONTROLÜNDE GERİBİLDİRİM

Negatif Geribildirim Hormon Sistemlerinin Aşırı Aktivitesini Önler. Pek çok hormonun plazma düzeyi gün içinde çeşitli uyaranlara bağlı olarak dalgalanmalar göstermekle birlikte, bugüne kadar çalışılan tüm hormonların salgılanmasının iyi bir şekilde kontrol edildiği görülmektedir. Çoğu koşulda bu kontrol, hormonun hedef doku üzerindeki aktivitesini uygun düzeyde tutacak *negatif geribildirim mekanizmaları* (Bölüm 1'de tanımlanmıştır) ile gerçekleşir. Uyaran, hormonun serbestleşmesine yol açtıktan sonra, hormonun etkisine bağlı olarak ortaya çıkan durum veya ürünler onun daha fazla salgılanmasını baskılama eğilimi gösterir. Diğer bir deyişle, hormon (veya ürünlerinden biri), hormonun aşırı salgılanmasını veya hedef dokudaki aşırı etkisini önleyen negatif geribildirim etkisine sahiptir.

Kontrol edilen değişken, genellikle hormonun kendi salgılanma hızı değil, hedef dokudaki aktivite düzeyidir. Bu nedenle, ancak hedef dokunun aktivitesi uygun bir düzeye ulaştıktan sonra, endokrin beze hormonun salgılanmasını yavaşlatacak şiddette geribildirim gönderilir. Bu geribildirim her düzeyde, örneğin, hormon sentezindeki gen transkripsiyonu ve translasyon basamaklarında ve hormonun işlenmesi veya salgılanması ile ilgili basamaklarda gerçekleşebilir.

Hormon Artışı Pozitif Geribildirim ile Oluşabilir. Bazı ender koşullarda, hormonun biyolojik etkisinin hormon salgısını daha fazla uyardığı *pozitif geribildirim* de gerçekleşebilir. Ovulasyondan önce, östrojenin ön hipofizi uyarıcı etkisiyle *luteinleştirici hormon* (LH) salgısındaki artış buna bir örnektir. Salgılanan LH overlere etki ederek daha fazla östrojenin salgılanmasını uyarır. Bu da daha fazla LH salgılanmasına neden olur. Sonunda, LH belirli bir konsantrasyona ulaşır ve tipik negatif geribildirim kontrol sistemi harekete geçer.

Hormonların Salgılanmasında Döngüsel Değişimler Olur. Hormonların salgılanmasında, salgılanmayı kontrol eden negatif ve pozitif geribildirim mekanizmalarına eklenen ve belirli aralıklarla tekrarlanan değişimler görülür. Salgılanmadaki bu değişimler, mevsim değişiklikleri, gelişme ve yaşlanmanın farklı evreleri, diürnal (günlük) döngü ve uyku gibi durumlardan etkilenir. Örneğin, büyüme hormonunun salgılanması uykunun erken evresinde belirgin şekilde artar, geç evrelerinde ise azalır. Pek çok durumda, bu döngüsel değişimler, hormonun salgılanmasını kontrol eden sinirsel yollardaki aktivitenin değişmesinden kaynaklanmaktadır.

HORMONLARIN KANDA TAŞINMASI

Suda çözünen hormonlar (peptitler ve katekolaminler) plazmada çözünür ve yapım yerinden hedef dokulara kadar bu şekilde taşınırlar. Dokuda, difüzyonla kapillerlerden interstisyel sıvıya geçer; oradan da hedef hücrelere ulaşırlar.

Steroit ve tiroit hormonlar ise, kanda esas olarak plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Bu hormonların genellikle yüzde 10'undan daha az bir kısmı plazmada serbest olarak bulunur. Örneğin, kandaki tiroksinin yüzde 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlıdır. Ancak, proteine bağlı hormonlar kapillerlerden kolaylıkla difüze olamaz ve hedef hücrelerine ulaşamaz. Bu nedenle, proteinlerden ayrılmadıkları sürece biyolojik olarak aktif değildirler.

Proteinlere bağlı bulunan nispeten büyük miktarlardaki hormonlar, dolaşımdan ayrılan veya hedef reseptörlerine bağlanan serbest hormonların plazma düzeylerini yenileyen depolar olarak görev yapar. Hormonların plazma proteinlerine bağlanması plazmadan temizlenmelerini de yavaşlatır.

Hormonların Kandan "Uzaklaştırılması". Bir hormonun kandaki miktarını artıran veya azaltan iki faktör söz konusudur. Bunlardan ilki, hormonun kana salgılanma

hızı, diğeri de hormonun kandan uzaklaştırılma hızıdır. Bu ikincisine *metabolik klirens* hızı denir ve genellikle bir dakikada mililitre cinsinden hormondan arınan plazma miktarıyla ifade edilir. Bu klirens hızını hesaplamak için, (1) birim zamanda plazmadan uzaklaştırılan hormon miktarını (dakikada nanogram olarak) ve (2) plazmadaki hormon konsantrasyonunu (bir mililitre plazmada nanogram olarak) ölçmek gerekir. Daha sonra aşağıdaki formüle göre metabolik klirens hızı hesaplanır:

Metabolik klirens hızı
= Birim zamanda plazmadan uzaklaştırılan hormon miktarı/Plazmadaki hormon konsantrasyonu

Bu ölçüm genellikle şu şekilde yapılır: Ölçülecek hormonun saflaştırılmış bir çözeltisi radyoaktif madde ile işaretlenir. Daha sonra radyoaktif hormon, plazmadaki radyoaktif konsantrasyon denge seviyesine ulaşıncaya kadar sabit bir hızla kana verilir. Bu durumda, radyoaktif hormonun plazmadan uzaklaştırılma hızı kana verilme hızına eşittir; böylece hormonun kandan uzaklaştırılma hızı belirlenmiş olur. Aynı zamanda, standart bir radyoaktif sayım yöntemi ile radyoaktif hormonun plazma düzeyi ölçülür ve yukarıdaki formül kullanılarak metabolik klirens hızı hesaplanır.

Hormonlar plazmadan birkaç yolla uzaklaştırılır. Bunlar başlıca (1) dokular tarafından metabolik olarak yıkılması, (2) dokulara bağlanması, (3) karaciğer tarafından safrayla uzaklaştırılması ve (4) böbrekler tarafından idrara atılmasıdır. Bazı hormonların metabolik klirensinin azalması, hormonun dolaşan vücut sıvılarında aşırı yüksek konsantrasyonda bulunmasına yol açar. Örneğin, karaciğer hastalığında birçok steroit hormon için bu durum geçerlidir; çünkü bu hormonlar esas olarak karaciğerde bağlı hale getirilip safrayla uzaklaştırılır.

Hormonların yıkımı bazen hedef hücrelerindeki enzimatik olaylarla gerçekleşir. Zardaki hormon-reseptör kompleksinin endositozunu takiben hormon hücrede metabolize edilirken reseptörleri genellikle tekrar hücre zarına döner.

Peptit hormonların çoğu ve katekolaminler suda çözünen hormonlardır ve kanda serbestçe dolaşırlar. Bunlar genellikle kandaki ve dokulardaki enzimlerle parçalanır ve böbrek ve karaciğer tarafından hızla vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle, kanda çok az bir süre kalırlar. Örneğin, anjiyotensin II'nin kandaki yarı ömrü bir dakikadan daha kısadır.

Plazma proteinlerine bağlanan hormonlar kandan daha yavaş uzaklaştırılır ve birkaç saat, hatta günlerce dolaşımda kalırlar. Örneğin adrenal steroitlerin dolaşımdaki yarı ömürleri 20-100 dakika arasında değişirken, proteine bağlı tiroit hormonlarınınki 1-6 gün kadar uzun olabilir.

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

HORMON RESEPTÖRLERİ VE RESEPTÖRLERİN AKTİVASYONU

Bir hormonun etkisini gösterebilmesi için ilk basamak, hedef hücredeki özgül *reseptörlerine* bağlanmasıdır. Hormonlar için reseptörleri olmayan hücreler, bu hormonlara cevap vermezler. Bazı hormonların reseptörleri hedef hücrenin zarı üzerinde yer alırken, bazıları da sitoplazmada veya çekirdekte yer alır. Hormonun reseptörüne bağlanması, hücrede bir dizi zincirleme reaksiyonu başlatır ve zincirin her basamağındaki reaksiyon bir öncekinden daha güçlü bir şekilde aktive olur. Bu nedenle hormonun küçük bir miktarı bile büyük bir etkiye yol açabilir.

Hormon reseptörleri büyük proteinlerdir ve hormonun uyaracağı her hücrenin genellikle 2.000 ila 100.000 adet reseptörü vardır. Ayrıca, her reseptör genellikle tek bir hormon için oldukça özgüldür ve bu da belli bir dokuyu etkileyecek hormonun tipini belirler. Bir hormondan etkilenecek hedef doku, bu hormona özgül reseptörlere sahip olan dokudur.

Farklı tipte hormon reseptörleri için yerleşim yerleri genellikle şu şekildedir:

1. *Hücre zarında veya zarın yüzeyinde.* Bu tip reseptörler daha çok protein, peptit ve katekolamin hormonlara özgüdür.
2. *Hücre sitoplazmasında.* Çeşitli steroit hormonlar için esas reseptörler çoğunlukla sitoplazmada bulunur.
3. *Hücre çekirdeğinde.* Tiroit hormonlarının reseptörleri çekirdekte bulunur. Bu reseptörlerin bir veya birden fazla kromozom ile doğrudan ilişkide olacak şekilde yerleştiği düşünülmektedir.

Hormon Reseptörlerinin Sayısının ve Duyarlılığının Düzenlenmesi. Bir hedef hücredeki reseptörlerin sayısı genellikle sabit değildir, günden güne hatta dakikadan dakikaya bile değişir. İşlevleri sırasında reseptör proteinlerin kendisi sıklıkla etkisiz hale getirilir veya yok edilir; diğer zamanlarda ise ya tekrar etkinleştirilir veya hücrenin protein oluşturan mekanizmaları tarafından yenileri yapılır. Örneğin, hormon düzeyinin ve hedef hücredeki reseptörlere bağlanmanın artması, bazen aktif reseptör sayısının azalmasına neden olur. Reseptörlerin *düzeyinin azalması (down-regulation);* (1) bazı reseptör moleküllerinin inaktivasyonu, (2) hücre içindeki bazı protein sinyal moleküllerinin inaktivasyonu, (3) zardaki reseptörleriyle etkileşen hormonların bu reseptörlerinin, geçici olarak hücre içerisine alınarak, hormonların hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşme yerlerinden uzakta tutulması, (4) reseptörlerin hücre içine alındıktan sonra lizozomlar tarafından yıkılması veya (5) reseptör yapımının azalması sonucunda görülebilir. Her durumda aktif reseptör sayısının azalması, hedef dokunun hormona karşı duyarlılığını azaltır.

Bazı hormonlar, reseptörlerin ve hücre içi sinyal proteinlerinin *düzeyinin artmasına (up-regulation)* neden olur. Yani uyarıcı hormon, hedef hücrenin protein yapıcı mekanizması tarafından normalden fazla reseptör veya hücre içi sinyal molekülü yapılmasını veya hormonla etkileşebilecek daha fazla reseptörün kullanıma hazır olmasını sağlar. Bu durumda hedef doku, hormonun uyarıcı etkilerine giderek daha duyarlı hale gelir.

HORMON RESEPTÖRÜNÜN UYARILMASINI İZLEYEN HÜCRE İÇİ SİNYAL İLETİMİ

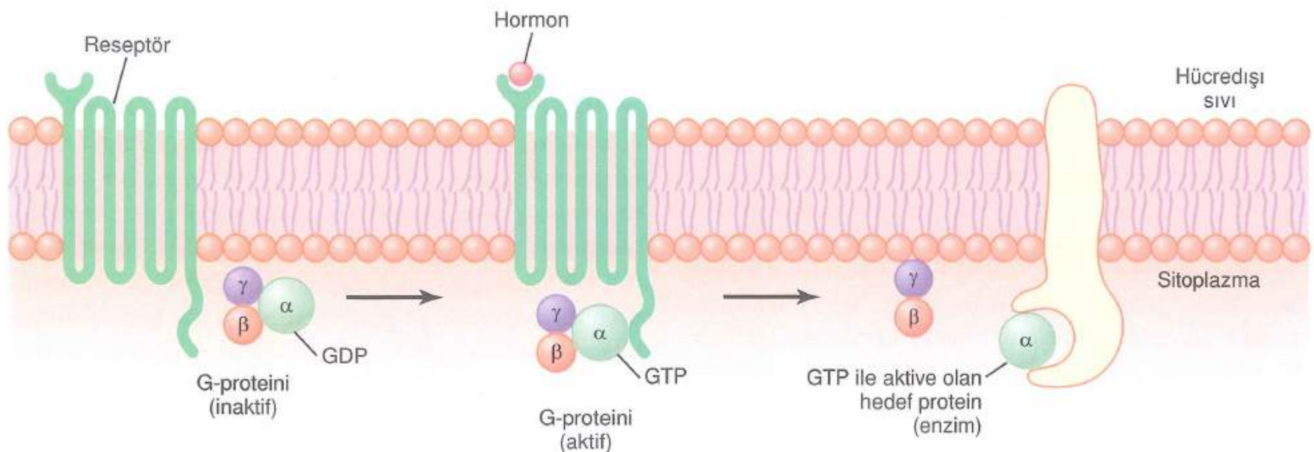
Bir hormon neredeyse istisnasız olarak, öncelikle bir hormon-reseptör kompleksi oluşturarak hedef dokuyu etkiler. Bu olay, reseptörün işlevini değiştirir ve aktive olan reseptör, hormonun etkilerini başlatır. Bunu açıklamak için, bazı etkileşim örnekleri verelim:

İyon Kanalı-Bağlantılı Reseptörler. Asetilkolin, noradrenalin gibi hemen hemen tüm nörotransmitterler postsinaptik zardaki reseptörlere bağlanır. Bu da hemen daima reseptörün yapısında bir değişikliğe, genellikle bir veya birden çok iyon kanalının açılmasına veya kapanmasına neden olur. Bazı *iyon kanalı-bağlantılı reseptörler* sodyum iyonları, bazıları potasyum iyonları, diğerleri ise kalsiyum iyonları vb için kanalları açar veya kapatır. Bu iyonların kanallardan geçişindeki değişiklik sonuçta postsinaptik hücredeki etkileri oluşturur. Etkisini iyon kanal reseptörlerini aktive ederek gösteren birkaç hormona rağmen, hormonların çoğu iyon kanallarını dolaylı şekilde açar veya kapatır ve bunu aşağıda tartışıldığı gibi G proteini-bağlantılı veya enzim-bağlantılı reseptörlerle etkileşerek gerçekleştirir.

G Protein–Bağlantılı Hormon Reseptörleri. Hormonların birçoğu, *heterotrimerik guanozin trifosfat (GTP)-bağlayan proteinler (G proteinleri)* olarak adlandırılan bir grup hücre zarı proteini ile kenetlenerek, hedef proteinlerin (enzimler veya iyon kanalları gibi) etkinliğini dolaylı şekilde düzenleyen reseptörleri aktive eder (**Şekil 75-4**). Bilinen 1000'den fazla G proteiniyle etkileşen reseptör vardır. Bu reseptörlerin hepsinde hücre zarını içe ve dışa doğru geçen yedi adet transmembran segment bulunur. Reseptörün sitoplazmaya doğru uzanan bazı parçaları (özellikle reseptörün sitoplazmik kuyruğu) G proteinleri ile etkileşir. G proteinleri trimeriktir (üç birimli); α, β ve γ alt birimlerinin oluşturduğu üç parçası vardır. Hormon, reseptörün hücre dışı parçasına bağlandığı zaman, reseptörde G proteinlerini aktive eden ve hücre içi sinyallerini başlatan yapısal bir değişiklik olur. Bu sinyaller; (1) zardaki iyon kanallarını açar veya kapatır veya (2) sitoplazmadaki enzimin aktivitesini değiştirir.

Trimerik G proteinleri, *guanozin nükleotidlerine* bağlanabilmeleri nedeniyle bu şekilde adlandırılır. İnaktif durumda α, β ve γ alt birimleri, β alt biriminde *guanozin difosfat* (GDP)'ın bağlı olduğu bir kompleks oluşturur. Reseptör aktive edildiği zaman oluşan yapısal değişiklik, GDP-bağlı trimerik G proteininin reseptörün sitoplazmik ucuna bağlanmasına ve GDP nin *guanozin trifosfat* (GTP)'a değişimine neden olur. Bu değişim de α alt biriminin trimerik kompleksten ayrılarak diğer hücre içi sinyal proteinlerine bağlanmasına neden olur. Daha sonra bu proteinler, iyon kanallarının veya hücre işlevini etkileyen *adenil siklaz veya fosfolipaz C* gibi enzimlerin aktivitesini değiştirirler.

Hormon uzaklaştırıldığı ve α alt birimi GTP' ye değil GDP' ye bağlanıp inaktive olduğu zaman sinyal iletimi hızla sonlanır; *a* alt birimi tekrar β ve γ alt birimleriyle bağlanarak inaktif hale geçer ve zara bağlı trimerik G proteinini oluşturur. G protein sinyaline ilişkin ayrıntılı bilgi Bölüm 46 da tartışılmış ve **Şekil 46-7** de gösterilmiştir.



Şekil 75-4. G proteini ile eşleşen bir reseptörün aktivasyon mekanizması. Hormon, reseptörü etkinleştirince, pasif durumdaki α, β ve γ G protein kompleksi reseptörle birleşir ve aktif hale gelir. Aktif G proteininde guanozin difosfatın (GDP) yerini guanozin trifosfat (GTP) almıştır. Bu değişim, G proteininde, GTP'nin bağlı olduğu α alt biriminin, β ve γ alt birimlerinden ayrılmasına ve zara bağlı hedef proteinlerle (enzimler) etkileşmesine neden olur. Böylece hücre içi sinyal iletimi başlatılır.

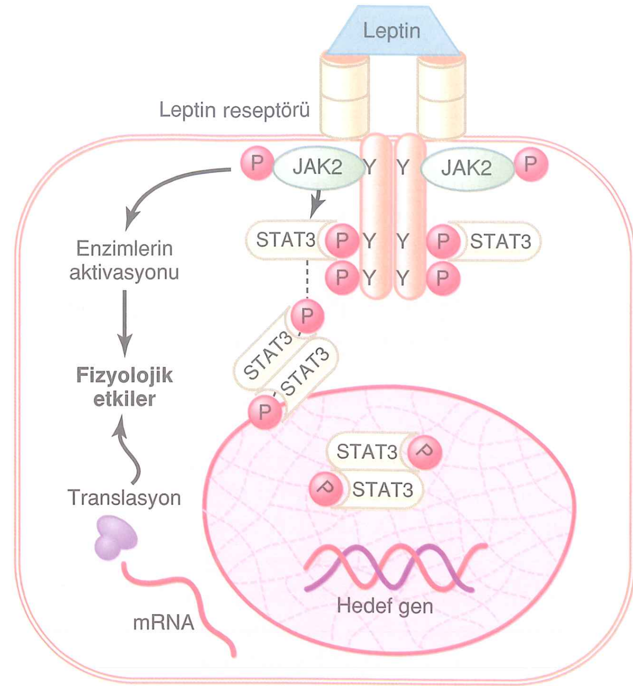
Tablo 75-2 Reseptör tirozin kinaz sinyalini kullanan hormonlar

Fibroblast büyüme faktörü
Büyüme hormonu
Hepatosit büyüme faktörü
İnsülin
İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1
Leptin
Prolaktin
Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Bazı hormonlar *inhibitör G proteinleri* (G_i proteinler), diğerleri *stimülatör G proteinleri* (G_s proteinleri) ile etkileşir. Hormonun hücre içi enzim aktivitesini artırması veya azaltması, reseptörün inhibitör veya stimülatör G proteiniyle etkileşmesine bağlıdır. Hücre zarındaki bu karmaşık G proteinleri sistemi, vücuttaki çeşitli hedef dokularda farklı hormonlara olası hücre cevaplarının çok geniş bir yelpazede gerçekleşmesini sağlar.

Enzim-Bağlantılı Hormon Reseptörleri. Bazı reseptörler aktive edildiği zaman doğrudan enzim gibi davranır veya aktive ettikleri enzimlerle yakından ilişkilidir. Bu *enzim-bağlantılı reseptörler,* G proteiniyle etkileşen ve zarı yedi kez geçen-transmembran reseptörlerden farklı olarak zarı yalnızca bir kez geçen proteinlerdir. Hormon bağlayan bölgeleri zarın dış yüzünde, katalitik veya enzim bağlayan bölgeleri zarın iç yüzündedir. Hormon, reseptörün hücre dışındaki parçası ile bağlanınca zarın iç kısmındaki bir enzim hemen aktive (veya nadiren inaktive) edilir. Enzim-bağlantılı reseptörlerin çoğunun kendisi enzim aktivitesine sahip olmasına rağmen, diğerleri hücredeki etkilerini reseptörle yakın bağlantıdaki enzimlerle gerçekleştirir.

Tablo 75-2'de hücre sinyal iletimi için enzim-bağlantılı reseptör *tirosin kinazları* kullanan birçok peptit büyüme faktörü, sitokin ve hormondan bir kısmı listelenmiştir. Enzim-bağlantılı reseptörlere örnek olarak *leptin reseptörü* gösterilebilir (**Şekil 75-5**). Leptin yağ hücrelerinden salgılanan ve birçok fizyolojik etkisi olan bir hormondur. Bölüm 72'de tartışıldığı gibi özellikle iştahın ve enerji dengesinin düzenlenmesindeki rolü önemlidir. Leptin reseptörü büyük *sitokin reseptörleri* ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörlerin kendileri enzimatik aktivite göstermez ama ilgili enzimler aracılığıyla sinyal iletir. Leptin reseptörüyle ilgili sinyal ileti yollarından birinde *janus kinaz (JAK)* ailesinden bir *tirozin kinaz olan JAK2* aracıdır. Leptin reseptörü bir dimer (iki parçalı) şeklindedir. Hücre-dışı parçasına leptinin bağlanması reseptörün yapısal değişikliğine, bu da hücre içinde bulunan ve reseptörle bağlantılı olan JAK2 moleküllerinin fosforilasyonu ve aktivasyonuna neden olur. Daha sonra aktif JAK2 molekülleri, leptin reseptörü-JAK2 kompleksindeki diğer tirozin amino asitlerini fosforilleyerek hücre içi sinyal iletimine aracılık ederler. Hücre içi sinyaller, *sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü* (STAT) proteinlerin

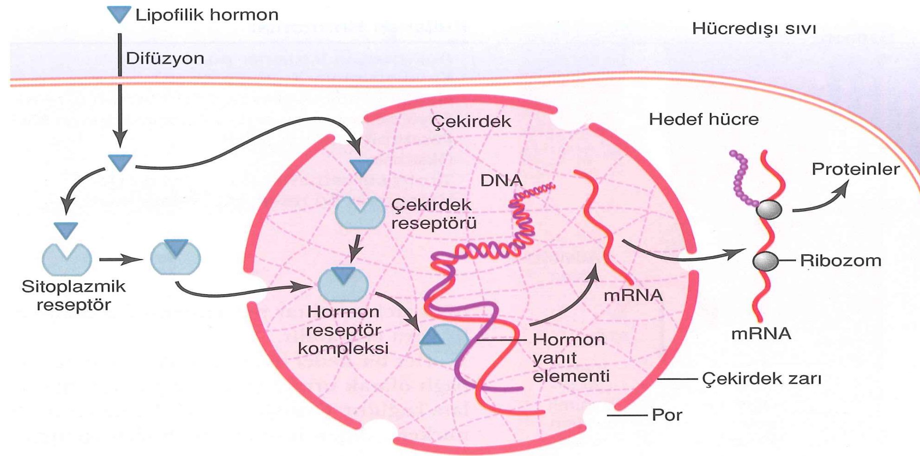


Şekil 75-5. Enzim-bağlantılı bir reseptör, leptin reseptörü. Bu reseptör bir homodimer (iki özdeş parça) yapısındadır. Leptin, reseptörün hücre dışındaki parçasına bağlanır ve hücre içinde reseptörle bağlantıda olan janus kinaz 2 (JAK2)'nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu sağlar. Bu da sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü proteinlerin (STAT) fosforilasyonuna neden olur. Daha sonra bu proteinler hedef genleri etkinleştirir ve protein yapımı gerçekleşir. JAK2' nin fosforilasyonu, leptinin daha hızlı bazı etkilerini düzenleyen diğer birçok enzim sistemini de aktive eder. Y, özgül tirozin fosforilasyon bölgeleri.

fosforilasyonunu da kapsar. Bu da, leptinin hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive ederek protein sentezini başlatır. JAK2'nin fosforilasyonu, *mitojenle aktive olan protein kinazlar* (MAPK) ve *fosfatidilinozitol 3-kinaz* (PI3K) gibi diğer hücre içi enzim yolaklarının aktivasyonuna da yol açar. Leptinin bazı etkileri bu hücre içi enzimlerin aktivasyonu sonucunda hızlı bir şekilde gerçekleşirken, diğer etkileri yeni protein sentezini gerektirir ve daha yavaş olarak gerçekleşir.

Hücre işlevinin hormonlar tarafından kontrolünde çok kullanılan diğer bir örnek, hormonun özgül bir transmembran reseptöre bağlanmasıdır. Bağlanma, reseptörün hücrenin içine uzanan ucunda aktif *adenil siklaz* enzimini oluşturur. Bu siklaz da siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ın oluşumunu katalizler. cAMP, daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, hücre işlevlerini kontrol etmek üzere hücrenin içinde çok sayıda etki gösterir. cAMP *ikinci haberci* olarak adlandırılır; çünkü hormonun kendisi doğrudan hücre içi değişiklikleri başlatmaz, onun yerine cAMP görev yaparak bu etkileri gerçekleştirir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP) gibi bazı peptit hormonlar için, cAMP'den biraz farklı olan *siklik guanozin monofosfat* (cGMP), ikinci haberci olarak benzer şekilde görev yapar.



Şekil 75-6. Steroitler gibi lipofilik hormonların, hedef hücredeki hücre içi reseptörlerle etkileşme mekanizması. Hormon ile sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerin bağlanmasından sonra oluşan hormon reseptör kompleksi, DNA'daki hormon yanıt elemanı (promoter) ile bağlanır. Bu da gen transkripsiyonunu, haberci RNA (mRNA) oluşumunu ve protein yapımını uyarır veya baskılar.

Hücre İçi Hormon Reseptörleri ve Genlerin Aktivasyonu. Özellikle adrenal ve gonadal steroit hormonları, tiroit hormonları, retinoid hormonlar ve D vitamini olmak üzere, birçok hormon, hücre zarındaki reseptörlere değil, hücre içindeki protein reseptörlere bağlanır. Bu hormonlar yağda çözünebildiklerinden kolayca zarı geçerek sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerle etkileşir. Aktif hale gelen hormon-reseptör kompleksi de hücre çekirdeğinde *hormon yanıt elemanı* olarak adlandırılan özgül bir düzenleyici (promoter) DNA dizisiyle bağlanarak özgül genlerin transkripsiyonunu ve haberci RNA (mRNA) oluşumunu ya aktive eder ya da baskılar (**Şekil 75-6**). Bu nedenle, hormonun hücreye girmesinden dakikalar, saatler veya günler sonra hücrede yeni proteinler yapılır ve bunlar yeni ya da değişmiş hücresel işlevlerin düzenleyicileri olur.

Birçok farklı dokuda benzer hücre içi hormon reseptörleri bulunur; ancak reseptörlerin etkilediği genler dokular arasında farklılık gösterir. Hücre içindeki reseptör, bir genin cevabını ancak gen düzenleyici proteinlerin uygun kombinasyonu varsa kontrol edebilir ve bu düzenleyici proteinlerin birçoğu doku için özgüldür. *Bu yüzden farklı dokuların bir hormona cevabı sadece reseptörlerin özgüllüğü ile belirlenmez, reseptörün kontrol ettiği genlerin ekspresyonu da etkilidir.*

HÜCRE İÇİ HORMON İŞLEVLERİNE ARACILIK EDEN İKİNCİ HABERCİ MEKANİZMALAR

Daha önce hormonların hücredeki etkilerini gerçekleştirme yollarından birisinin, ikinci haberci cAMP oluşumunu uyarmak olduğu belirtilmişti. Bunu takiben cAMP de hormonun hücre içi etkilerine sebep olur. Bu durumda hormonun hücre üzerindeki tek doğrudan etkisi bir zar reseptörünü aktive etmesidir. Geri kalan etkileri, ikinci haberci gerçekleştirir.

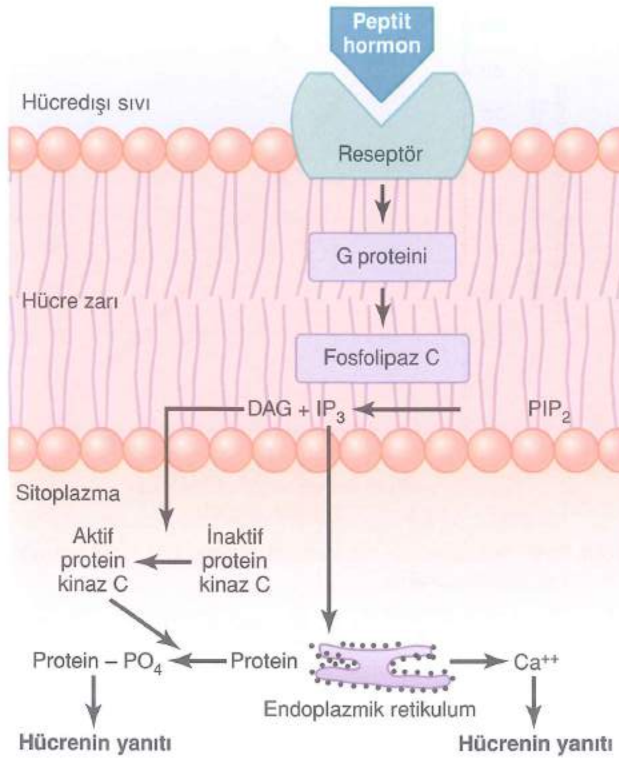
cAMP, çeşitli hormonlar tarafından kullanılan tek ikinci haberci değildir. Özellikle önemli olan diğer ikisi, (1) kalsiyum iyonları ve bununla ilgili olan *kalmodülin* ve (2) zar fosfolipitlerinin yıkım ürünleridir.

Tablo 75-3 Adenil siklaz-cAMP İkinci Haberci Sistemini Kullanan Hormonlar

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Anjiyotensin II (epitel hücreleri)
Kalsitonin
Katekolaminler (β reseptörleri)
Kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH)
Follikül-uyarıcı hormon (FSH)
Glukagon
Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon(GHRH)
İnsan koriyonik gonadotropini (hCG)
Luteinleştirici hormon (LH)
Paratiroit hormon (PTH)
Sekretin
Somatostatin
Tiroit-uyarıcı hormon (TSH)
Vazopresin (V_2 reseptörü, epitel hücreleri)

Adenil Siklaz-cAMP İkinci Haberci Sistemi

Tablo 75-3'de adenil siklaz-cAMP mekanizması ile hedef dokuları uyaran hormonlardan bazıları ve **Şekil 75-7**'de adenil siklaz-cAMP ikinci haberci sistemi görülmektedir.



Şekil 75-8. Bazı hormonların hücre işlevlerini kontrol etmek için kullandığı hücre zarındaki fosfolipit ikinci haberci sistemi. DAG, diaçilgliserol; IP_3, inozitol trifosfat; PIP_2, fosfatidilinozitol bifosfat.

kalsiyum kanallarını açan hormonlar tarafından başlatılabilir.

Kalsiyum iyonları hücreye girince *kalmodulin* adı verilen bir proteine bağlanır. Bu proteinin dört kalsiyum bağlayan bölgesi vardır. Bu bölgelerin üç veya dört kadarı kalsiyum ile bağlandığında, kalmodulin yapısını değiştirir ve hücrenin içinde protein kinazların aktivasyonu veya baskılanması dahil birçok etkiye neden olur. Kalmoduline-bağımlı protein kinazların aktivasyonu, fosforilasyon ile hücrenin hormona yanıtını belirleyen proteinleri aktive veya inhibe eder. Örneğin, kalmodulinin özgül işlevlerinden biri *miyozin hafif zincir kinazı* aktive etmesidir; bu enzim de miyozine doğrudan etki ederek düz kasın kasılmasına neden olur (bkz. **Şekil 8-3**).

Çoğu vücut hücrelerinde normal kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 10^{-7}-10^{-8} mol/litredir. Bu konsantrasyon kalmodulin sistemini aktive etmeye yeterli değildir. Fakat kalsiyum iyon konsantrasyonu 10^{-5} ila 10^{-6} mol/litreye kadar artınca, kalmodulinin hücre içi etkilerinin hepsini oluşturmaya yetecek kadar bağlanma oluşur. Kalsiyum iyonu düzeyindeki bu değişim, iskelet kasında troponin C'nin aktivasyonu için gerekli olan ve dolayısıyla Bölüm 7'de açıklandığı gibi iskelet kasının kasılmasına yol açan değişimle neredeyse aynıdır. Troponin C'nin hem işlevi hem de protein yapısı bakımından kalmodulinle benzerlik göstermesi ilginçtir.

BAŞLICA HÜCRENİN GENETİK MEKANİZMASINA ETKİ EDEN HORMONLAR

Steroit Hormonlar Protein Yapımını Artırır

Hormonların, özellikle adrenal korteks, overler ve testisten salgılanan steroit hormonların, bir diğer etki mekanizması hedef hücrelerde protein sentezine neden olmaktır. Bu proteinler de, hücrelerin diğer işlevlerini sağlayan enzim, taşıyıcı veya yapısal protein olarak görev yaparlar.

Steroit işlevinde yer alan olaylar dizisi aşağıdaki gibidir (**Şekil 75-6**):

1. Steroit hormon, hücre zarını difüzyonla geçerek sitoplazmaya girer ve orada *özgül bir reseptör protein* ile bağlanır.
2. Reseptör protein-hormon kompleksi difüzyonla veya taşınmayla çekirdeğe girer.
3. Daha sonra bu kompleks, kromozomlardaki DNA iplikçiklerinin özgül noktalarına bağlanır ve haberci RNA nın yapımı için gerekli özgül genlerin transkripsiyonu aktive edilir.
4. Haberci RNA difüzyonla sitoplazmaya geçer ve ribozomlarda yeni proteinlerin oluşumu için translasyon işlemini başlatır.

Örnek olarak, adrenal korteksten salgılanan hormonlardan biri olan *aldosteron*, *mineralokortikoid reseptör* olarak adlandırılan özgül reseptör proteininin bulunduğu böbrek tübül hücrelerinin sitoplazmasına girer. Böylece bu hücrelerde yukarıda tanımlanan olaylar dizisi gerçekleşir. Hormonun girişinden yaklaşık 45 dakika sonra böbrek tübül hücrelerinde, sodyumun geri emilimini ve potasyumun salgılanmasını sağlayan proteinler görülmeye başlar. Böylece steroit hormonların tam etkisinin başlaması için en az 45 dakika olmak üzere, birkaç saat hatta günlerce sürebilen bir gecikme süresi olur. Bu etki şekli, vazopresin ve noradrenalin gibi peptit ve amino asit kökenli hormonların hemen anında gelişen etkilerinden çok farklıdır.

Tiroit Hormonları Hücre Çekirdeğinde Gen Transkripsiyonunu Artırır

Tiroit hormonları *tiroksin* ve *triiyodotironin*, çekirdekteki belirli genlerin transkripsiyonunu artırırlar. Bunun için hormonlar Bölüm 77 de ayrıntılı olarak ele alındığı gibi önce doğrudan çekirdekteki reseptör proteinlere bağlanır (**Şekil 77-5**). Bu reseptörler kromozom kompleksinde bulunan *aktif transkripsiyon faktörleri*' dir ve Bölüm 3'de açıklandığı gibi gen düzenleyicilerin (promoter) işlevini kontrol ederler.

Tiroit hormonunun çekirdekteki işlevinin iki önemli özelliği vardır:

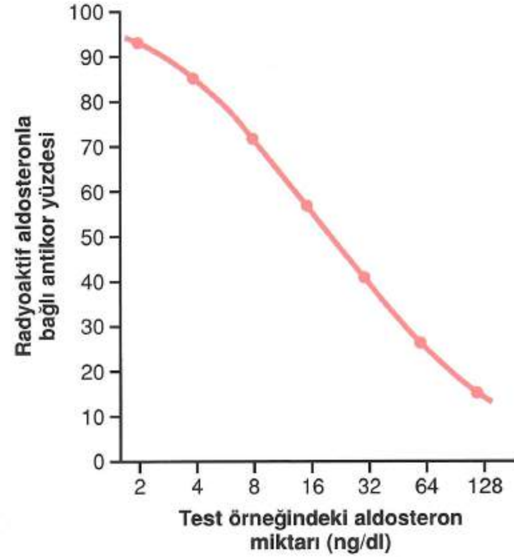
1. Olasılıkla 100 veya daha fazla değişik tipte hücre içi proteinin yapımı için genetik mekanizmayı aktive ederler. Bu proteinlerin birçoğu hemen hemen tüm

vücut hücrelerinde hücre içi metabolik aktivitenin artışını sağlayan enzimlerdir.

2. Tiroit hormonları, bir kez çekirdekteki reseptörlerine bağlanınca, günlerce veya haftalarca bile kontrol işlevlerini sürdürebilir.

Kandaki Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi

Hormonların çoğu, kanda son derece az miktarlarda bulunur; hatta bazıları mililitrede miligramın milyarda biri (1 pikogram) kadar düşük konsantrasyondadır. Bu nedenle sık kullanılan kimyasal yöntemlerle ölçmek olanaksızdır. Fakat yaklaşık 50 sene önce, hormonların, öncüllerinin ve metabolik son ürünlerinin ölçümünde devrim yaratan çok duyarlı bir yöntem geliştirilmiştir. Bu da *radyoimmün ölçüm* yöntemidir. Daha yakın zamanda hormonların hassas ve hızlı ölçümü için *enzim-bağlı immünosorbent deneyleri* gibi ek yöntemler geliştirilmiştir.



Şekil 75-9. Aldosteronun radyoimmün ölçümü için "standart eğri" (*Dr. Manis Smith'in izniyle*).

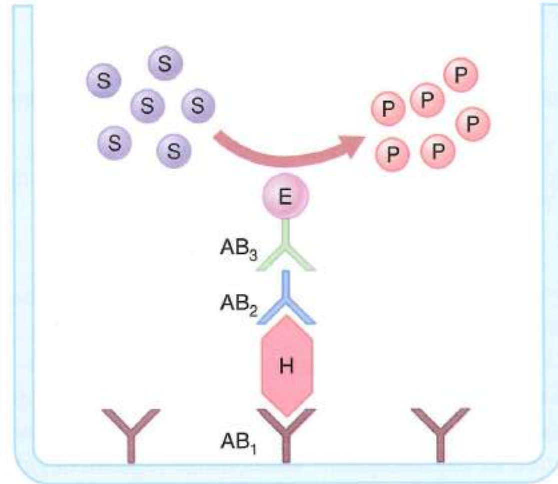
Radyoimmün Ölçüm

Radyoimmün ölçüm (radioimmunoassay) yöntemi aşağıdaki gibi gerçekleştirilir. İlk olarak, ölçülecek hormona karşı çok özgül olan bir antikor geliştirilir.

İkinci olarak, bu antikorun ufak bir miktarı; (1) ölçülecek hormonu içeren hayvanın vücut sıvısından bir miktar ile ve (2) aynı anda uygun miktarlarda radyoaktif izotop ile işaretlenmiş saflaştırılmış standart hormonla karıştırılır. Yalnız burada özel bir koşul yerine getirilmelidir: hem radyoaktif maddeyle işaretli hormonun hem de sıvının içinde, ölçülecek hormonun her ikisinin de tamamen bağlanabileceğinden daha az miktarda antikor olmalıdır. Böylece, ölçüm sıvısındaki doğal hormonla, radyoaktif standart hormon antikorun *bağlanma bölgeleri için yarışır.* Bu yarışmada, doğal ve radyoaktif hormonun bağlanan miktarı, hormonun analiz sıvısındaki konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Üçüncü olarak, bağlanma denge durumuna geldikten sonra, antikor-hormon kompleksi sıvının geri kalan kısmından ayrılır ve bu komplekste bağlı olan radyoaktif hormonun miktarı radyoaktif sayım yöntemleri ile ölçülür. Antikorla bağlanan radyoaktif hormon miktarı fazla ise, radyoaktif hormonla yarışacak ancak çok az miktarda doğal hormonun olduğu ve dolayısıyla doğal hormonun ölçüm sıvısında da az miktarda bulunduğu anlaşılır. Bunun tersine, eğer çok az miktarda radyoaktif hormon bağlanmışsa, bağlanma bölgeleri için yarışabilecek çok büyük miktarda doğal hormonun olduğu anlaşılır.

Dördüncü olarak, ölçümü daha nicel duruma getirmek için, radyoimmün ölçüm işlemi, çeşitli konsantrasyonlardaki işaretli olmayan "standart" hormon çözeltileriyle tekrarlanır. Bundan sonra **Şekil 75-9**'da görüldüğü gibi, bir "standart eğri" çizilir. "Bilinmeyen" in ölçüm işleminden kaydedilen radyoaktif sayım, standart eğri ile karşılaştırılarak, ölçüm sıvısındaki hormonun "bilinmeyen" konsantrasyonu yüzde 10-15'lik bir hata ile bulunabilir. Bu yöntemle hormonun, bir gramın milyarda ve hatta trilyonda biri kadar ufak bir miktarı bile saptanabilir.



Şekil 75-10. Bir hormonun (H) miktarını ölçmek için kullanılan enzim-bağlantılı immünosorbent ölçümünün temel prensipleri. AB_1 ve AB_2, hormonun farklı bağlanma bölgelerinden tanıyan antikorlardır, AB_3 ise AB_2'yi tanıyan antikordur. *E*, AB_3'e bağlı bir enzimdir, substrat (*S*)'dan renkli floresan ürünün (*P*) oluşumunu katalizler. Ürünün miktarı optik yöntemler kullanılarak ölçülür ve eğer küvette fazla antikor varsa ürünün miktarı küvetteki hormonun miktarıyla orantılıdır.

Enzime-Bağlı İmmünosorbent Ölçüm Yöntemi (ELISA)

Hormonlar da dahil olmak üzere herhangi bir proteinin ölçümünde enzime-bağlı immünosorbent ölçümü (ELISA, enzyme-linked immünosorbent assay) kullanılır. Bu test, basit enzim ölçümlerinin duyarlılığıyla antikorların özgüllüğünü birleştirir. **Şekil 75-10**, bu yöntemin temel elemanlarını göstermektedir. Yöntemde çoğunlukla 96 küçük küvet içeren plastik plakalar kullanılır. Her küvet ölçülecek

hormona özgül bir antikorla (AB_1) kaplıdır. Küvetlere örnek veya standart konduktan sonra hormona özgül fakat hormonun farklı bir bölgesine bağlanan ikinci bir antikor (AB_2) eklenir. Eklenen üçüncü antikor (AB_3) ise AB_2' yi tanıyan bir antikordur ve uygun substratı kalorimetrik veya floresan optik yöntemlerle kolayca belirlenebilecek bir ürüne çevirebilen bir enzimle kenetlenmiştir.

Her enzim molekülü, binlerce ürün molekülünün oluşumunu katalizlediğinden çok küçük miktardaki hormon molekülleri bile belirlenebilir. Yarışmalı radyoimmün ölçüm yöntemlerine göre ELISA yöntemleri çok fazla antikor kullandığından antikor-hormon komplekslerinde tüm hormon molekülleri tutulmaktadır. Böylece örnekte veya standartta bulunan hormon miktarı oluşan ürün miktarıyla orantılıdır.

ELISA yöntemi klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü; (1) bu yöntemde radyoaktif izotoplar kullanılmaz, (2) ölçümün çoğu 96 küvetli plakalar kullanılarak otomatikleştirilebilir ve (3) hormon düzeyini belirlemede düşük maliyetli ve hassas bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

Kaynaklar

Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81:1269, 2001.

Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.

Chapman K, Holmes M, Seckl J: 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev 93:1139, 2013.

Evans RM, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell 157:255, 2014.

Funder JW: Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. Endocrinology 151:5098, 2010.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev 87:905, 2007.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 93:481, 2013.

Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling. Physiol Rev 79:1373, 1999.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Pascual A, Aranda A: Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. Biochim Biophys Acta 1830:3908, 2013.

Rieg T, Kohan DE: Regulation of nephron water and electrolyte transport by adenylyl cyclases. Am J Physiol Renal Physiol 306:F701, 2014.

Sarfstein R, Werner H: Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: a novel paradigm in signal transduction. Endocrinology 154:1672, 2013.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84:489, 2004.

Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. Physiol Rev 84:137, 2004.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.

Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions. Physiol Rev 85:1159, 2005.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.

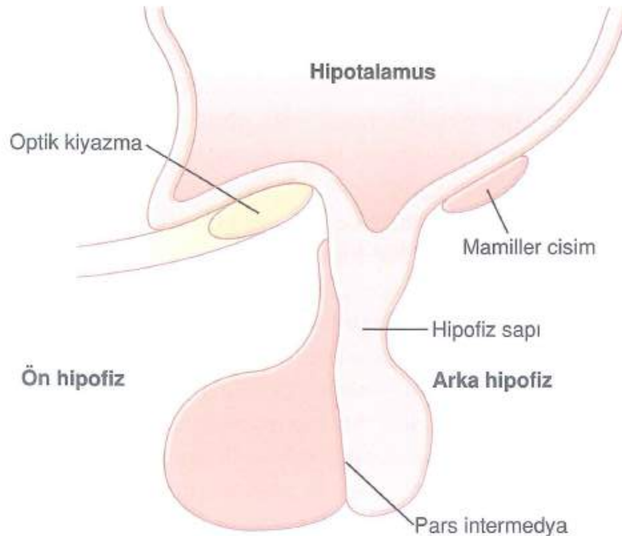
Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri

HİPOFİZ BEZİ VE HİPOTALAMUS İLE İLİŞKİSİ

HİPOFİZ BEZİNİN ÖN VE ARKA LOBLARI

Hipofiz bezi beyin tabanında bulunan kemik yapının içindeki *sella turcica* olarak isimlendirilen bir kovuğa yerleşmiş ve *hipofizer* sap ile hipotalamusa bağlanmış (**Şekil 76-1**) yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5-1 gram ağırlığında küçük bir bezdir. Fizyolojik olarak hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılabilir: *adenohipofiz* olarak da isimlendirilen *ön hipofiz* ve *nörohipofiz* olarak da bilinen arka hipofiz. Bu iki bölümün arasında, nispeten damarsız bir bölge olan *pars intermedya* vardır. Bu kısım insanlarda az gelişmiştir, ancak bazı hayvanlarda çok daha geniş ve işlevseldir.

Embriyolojik olarak hipofizin iki bölümü farklı kaynaklardan gelişir. Ön hipofiz farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan *Rathke* kesesinden ve arka hipofiz hipotalamusun bir çıkıntısı olarak nöral dokudan köken alır. Ön hipofizin farinks epitelinden köken alması hücrelerinin epitele benzeyen yapısını açıklarken, arka hipofizin sinir dokusundan kaynaklanması bu bezde çok sayıda bulunan glia türündeki hücreleri açıklar.

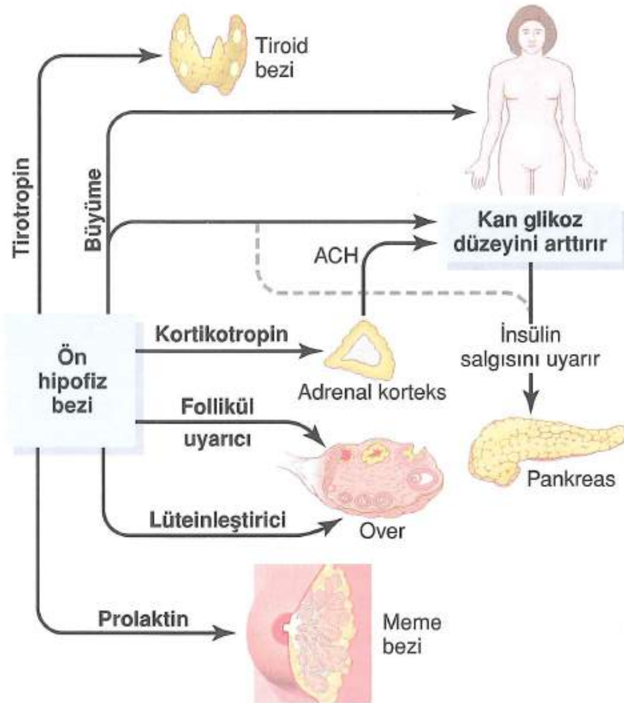


Şekil 76-1. Hipofiz bezi.

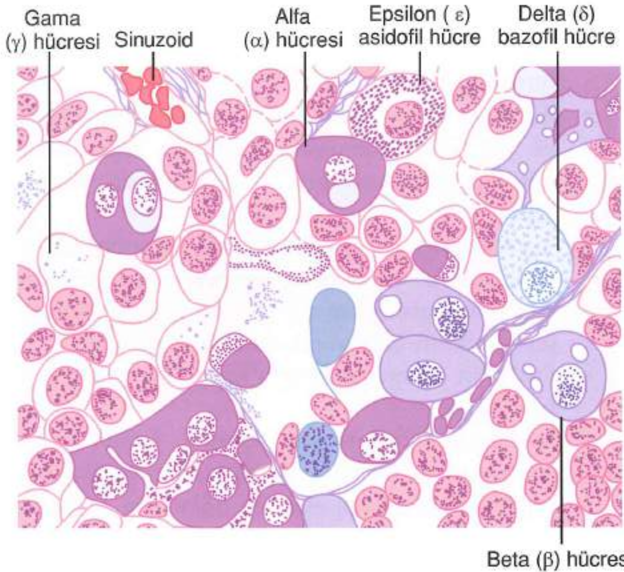
Ön hipofizden peptit yapıda altı adet asıl hormon ve daha az öneme sahip çeşitli hormonlar, arka hipofizden ise peptit yapıda iki adet önemli hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları **Şekil 76-2**'de gösterildiği gibi tüm vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde önemli rol oynarlar.

- *Büyüme hormonu* protein yapımını, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyerek tüm vücutta büyümeyi artırır.
- *Adrenokortikotropin (kortikotropin)*, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen bazı adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını kontrol eder.
- *Tiroit uyarıcı hormon (tirotropin)*, tiroit bezinin triiyodotironin ve tiroksin salgılama hızını kontrol eder. Bu hormonlar vücuttaki hücreiçi kimyasal tepkimelerin çoğunun hızını düzenler.
- *Prolaktin*, meme bezlerinin gelişimini ve süt üretimini sağlar.
- İki farklı gonadotropik hormon, *folikül uyarıcı hormon* ve *luteinleştirici hormon*, over ve testislerin büyümelerinin yanı sıra, bu dokuların hormonal ve üreme işlevlerini de kontrol eder. Arka hipofizden salgılanan iki hormonun farklı görevleri vardır.
- *Antidiüretik hormon* (*vazopresin* olarak da isimlendirilir) idrara su atılma hızını kontrol ederek vücut sıvılarındaki su yoğunluğunun düzenlenmesine yardım eder.
- *Oksitosin* bebeğin emmesi sırasında sütün meme bezlerinden meme başına hızla iletilmesine ve gebeliğin sonunda bebeğin doğumuna yardım eder.

Ön Hipofiz Bezi Hormon Sentezleyen ve Salgılayan Çok Sayıda Farklı Hücre Tipleri İçerir. Ön hipofizde sentezlenen başlıca her hormon için genellikle bir hücre tipi vardır. Farklı hormonlara bağlanan yüksek afiniteli antikorlara tutturulmuş özel boyalarla en az beş hücre



Şekil 76-2. Ön hipofiz hormonlarının metabolik işlevleri. ACH, Adrenal kortikosteroid hormonlar.



Şekil 76-3. Ön hipofiz bezinin hücresel yapısı. (*Guyton; Physiology of the Human Body. 6th Ed. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1984'ten yeniden çizilmiştir.)*

tipi ayırt edilebilir (**Şekil 76–3**). **Tablo 76-1**'de bu hücre tipleri, ürettikleri hormonlar ve fizyolojik etkileri özet olarak verilmektedir. Bu beş hücre tipi şunlardır;

1. *Somatotroplar*—insan büyüme hormonu (hGH)
2. *Kortikotroplar*—adrenokortikotropik hormon (ACTH)
3. *Tirotroplar*—tiroit uyarıcı hormon (TSH)
4. *Gonadotroplar*—Gonadotropik hormonlar; luteinleştirici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH)
5. *Laktotroplar*—prolaktin (PRL)

Ön hipofizde bulunan hücrelerinin yaklaşık yüzde 30 ila 40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar, yüzde 20 kadarı ACTH salgılatan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplam hücrelerin sadece yüzde 3 ila 5'ini oluşturmasına karşın tiroit işlevini, cinsel işlevleri ve memelerden süt salgılanmasını kontrol eden güçlü hormonlar salgılarlar.

Somatotroplar, asit boyalarla güçlü şekilde boyandıkları için *asidofil* olarak isimlendirilir. Bu nedenle çok miktarda büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörleri *asidofilik tümör* olarak adlandırılır.

Arka Hipofiz Hormonları Hipotalamustaki Hücre Gövdelerinde Sentezlenir. Arka hipofiz hormonlarını salgılayan hücrelerin gövdeleri hipofiz bezinde yerleşim göstermezler. *Magnoselüler nöronlar* olarak isimlendirilen bu büyük nöronlar hipotalamusun *supraoptik* ve *paraventriküler* çekirdeklerinde yerleşmiştir. Hormonlar, hipotalamustan arka hipofize uzanan nöronların sinir liflerinin aksoplazmasında taşınır. Bu mekanizma bu bölümün ilerleyen kısımlarında tartışılacaktır.

HİPOTALAMUS HİPOFİZ SALGISINI KONTROL EDER

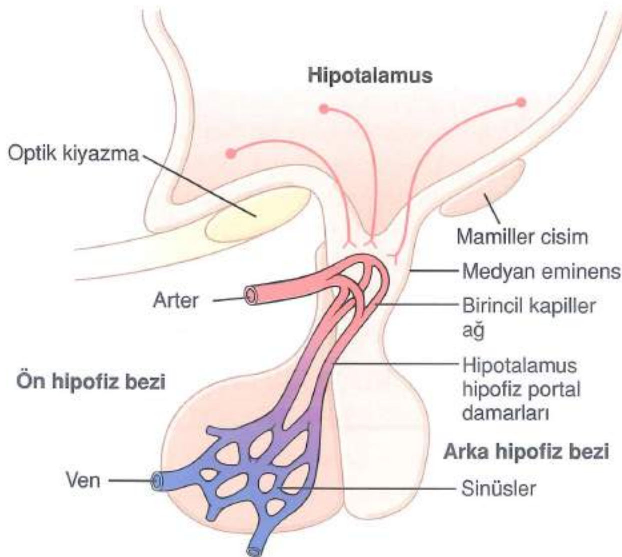
Hipofiz salgılarının hemen hemen tamamı hipotalamustan kaynaklanan hormonal veya sinirsel iletimler ile kontrol edilir. Gerçekten de, hipofiz hipotalamusun altındaki normal yerleşiminden alınıp, vücudun başka bir bölgesine nakledilirse, çeşitli hipofiz hormonlarının (prolaktin dışında) salgılanma hızları çok düşer.

Arka hipofiz salgısı hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinirsel uyarılar ile kontrol edilir. Buna karşın, ön hipofiz salgısı hipotalamustan salgılanan ve **Şekil 76-4**'de gösterildiği gibi *hipotalamus-hipofiz portal damarları* denilen ince kan damarları ile hipofize iletilen *hipotalamusun serbestleştirici* ve *hipotalamusun baskılayıcı hormonları* (ya da *faktörleri*) ile kontrol edilir. Bu serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlar ön hipofizdeki bez hücreleri üzerinde etki göstererek, salgılarını kontrol eder. Bu kontrol sistemi, bu bölümün sonraki kısmında tartışılmıştır.

Hipotalamus, sinir sisteminde pek çok kaynaktan sinyal alır. Böylece, bir kişi ağrıyla karşılaştığında, ağrı sinyalinin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Benzer şekilde, güçlü baskılayıcı veya heyecan verici düşünceleri olan bir kişide sinyalin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Hoşa giden ya da gitmeyen koku uyarıları doğrudan ya da amigdala çekirdekleri üzerinden hipotalamusa çok güçlü sinyal bileşenleri iletir. Hatta kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların yoğunlukları hipotalamusun farklı bölümlerini uyarır ya da baskılar. Bu nedenle, hipotalamus vücudun iç denge ve iyilik durumunu sağlamaya yönelik bilginin toplanma merkezidir ve bu bilginin

Tablo 76-1 Ön Hipofiz Bezinin Hücreleri ve Hormonları ve Hormonların Fizyolojik İşlevleri

Hücre	Hormon	Kimyasal Yapı	Fizyolojik Etki
Somatotroplar	Büyüme hormonu (GH) (somatotropin)	191 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Vücut büyümesini artırır, insülin benzeri büyüme faktörü-1 salgılanmasını ve lipolizi uyarır; insülinin karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine etkisini baskılar
Kortikotroplar	Adrenokortikotropik hormon (ACTH) (kortikotropin)	39 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Adrenal kortekste glukokortikoid ve androjen hormonların yapımını uyarır, korteksin zona fasikulata ve zona retikülaris bölümlerinin belirli büyüklükte kalmasını sağlar
Tirotroplar	Tiroit uyarıcı hormon (TSH) (tirotropin)	İki alt birimden oluşan glikoprotein α (89 amino asit) ve β (112 amino asit)	Tiroit foliküler hücrelerinde tiroit hormonunun yapımını uyarır; foliküler hücrelerin belli büyüklükte kalmasını sağlar
Gonadotroplar	Follikül uyarıcı hormon (FSH)	İki alt birimden oluşan glikoprotein α (89 aminoasit) ve β (112 amino asit)	Over foliküllerinin gelişimini uyarır; testislerde spermatogenezi düzenler.
	Luteinleştirici Hormon (LH)	İki alt birimli glikoprotein α (89 aminoasit) ve β (115 amino asit)	Ovulasyona ve overlerde korpus luteum oluşmasına neden olur; overin östrojen ve progesteron, testislerin testosteron üretimini uyarır
Laktotroplar-Mamotroplar	Prolaktin (PRL)	198 amino asit uzunluğunda tek zincir	Süt yapımı ve salgılanmasını uyarır



Şekil 76-4. Hipotalamus-hipofiz portal sistemi.

büyük bölümü pek çok önemli hipofiz hormonunun salgısını kontrol etmek için kullanılır.

ÖN HİPOFİZ BEZİNDEKİ HİPOTALAMUS-HİPOFİZ PORTAL KAN DAMARLARI

Ön hipofiz, bez hücrelerinin arasındaki yaygın sinüzoidal kılcal damarları ile damar yapısı yönünden çok zengin bir bezdir. Bu sinüslere gelen kanın hemen hemen tamamı önce hipotalamusun alt kısmında bulunan başka bir kılcal damar yatağından geçer. Kan daha sonra küçük *hipotalamus-hipofiz portal damarlarından* ön hipofiz sinüslerine akar. **Şekil 76-4** hipotalamusun aşağıda hipofiz sapıyla bağlanan ve mediyan eminens olarak isimlendirilen en alt bölümünü göstermektedir. Küçük arterler mediyan eminens dokusuna girer, yüzeye doğru dönen küçük damarlar birleşerek hipotalamus-hipofiz portal sisteminin kan damarlarını oluşturur. Bu damarlar hipofiz sapı boyunca aşağıya uzanır ve ön hipofiz sinüslerine kan sağlar.

Hipotalamusun Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonları Mediyan Eminense Salgılanır. Hipotalamustaki özel nöronlar ön hipofiz hormonlarının salgısını kontrol eden *hipotalamusun serbestleştirici* ve *baskılayıcı hormonlarını* sentezler ve salgılar. Bu nöronlar hipotalamusun çeşitli bölgelerinden kaynaklanır ve sinir liflerini mediyan eminens ve hipotalamus dokusunun hipofiz sapına inen bir uzantısı olan *tuber sineryuma* gönderir.

Bu liflerin sonlanmaları, merkezi sinir sistemindeki pek çok diğer sonlanmadan farklıdır, çünkü işlevleri bir nörondan diğerine sinyal iletmek değil, hipotalamusun serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlarını doku sıvılarına salgılamaktır. Bu hormonlar hipotalamus-hipofiz portal sistemi tarafından hemen emilir ve doğrudan ön hipofiz bezinin sinüslerine taşınır.

Hipotalamusun Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonları Ön Hipofiz Salgısını Kontrol Eder. Serbestleştirici ve baskılayıcı hormonların işlevi ön hipofiz hormonlarının salgısını kontrol etmektir. Ön hipofiz

Tablo 76-2 Hipotalamusun Ön Hipofiz Bezinin Salgısını Kontrol Eden Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonları

Hormon	Yapı	Ön Hipofiz Bezine Birincil Etkisi
Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH)	3 aminoasit uzunluğunda peptit	Tirotroplardan TSH salgılanmasını uyarır
Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH)	10 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Gonadotroplardan FSH ve LH salgılanmasını uyarır
Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH)	41 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Kortikotroplardan ACTH salgılanmasını uyarır
Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon (GHRH)	44 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Somatotroplardan büyüme hormonu salgılanmasını uyarır
Büyüme Hormonu Baskılayıcı Hormon (somatostatin)	14 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Somatotroplardan büyüme hormonu salgılanmasını baskılar
Prolaktin Baskılayıcı Hormon (PIH)	Dopamin (bir katekolamin)	Laktotroplardan prolaktin salgılanmasını baskılar

ACTH, adrenokortikotropik hormon; FSH, follikül uyarıcı hormon; LH, luteinleştirici hormon; TSH, tiroit uyarıcı hormon

hormonlarının çoğu için serbestleştirici hormonlar önemliyken, prolaktin için olasılıkla kontrolün büyük kısmını hipotalamusun baskılayıcı bir hormonu yapar. Hipotalamusun asıl serbestleştirici ve baskılayıcı hormonları **Tablo 76-2**'de özetlenmiştir, bunlar:

1. Tiroit uyarıcı hormonun salgılanmasını sağlayan *tirotropin serbestleştirici hormon (TRH)*
2. Adrenokortikotropik hormon salgılanmasını sağlayan *kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH)*
3. Büyüme hormonu salgılanmasını sağlayan *büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH)*; ve büyüme hormonu salgılanmasını baskılayan, *somatostatin* olarak da isimlendirilen *büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH)*
4. Gonadotropik hormonlar, *luteinleştirici hormon* ve *follikül stimüle edici hormon* salgılanmasını sağlayan, *gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)*
5. Prolaktin salgılanmasını baskılayan *prolaktin baskılayıcı hormon (PIH)*

Diğer hipotalamus hormonları arasında prolaktin salgısını artıran ve ön hipofiz hormonlarının salgısını azaltması olası hormonlar sayılabilir. Önemli hipotalamus hormonlarının her biri, kontrol ettikleri özgül hormon sistemleri tanıtılırken bu ve daha sonraki bölümlerde ayrıntılı şekilde tartışılacaktır.

Hipotalamusun Belirli Bölgeleri Özgül Hipotalamus Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonlarının Salgılanmasını Kontrol Eder. Hipotalamus hormonlarının tümü ya da çoğu ön hipofiz bezine taşınmadan önce mediyan eminenste bulunan sinir uçlarından salgılanır. Bu bölgenin elektriksel uyarılması buradaki sinir uçlarının uyarılmasına ve bunun sonucunda bütün hipotalamus hormonların salıverilmesine neden olur. Ancak, mediyan eminenste bulunan sinir sonlanmalarının kaynaklandığı nöron gövdeleri hipotalamusun farklı bölgelerinde veya beyin tabanının yakın ilişkili alanlarında yerleşmiştir. Hipotalamusun serbestleştirici ya da baskılayıcı hormonlarını salgılayan nöronların özgül yerleşimlerinin hala çok iyi bilinmemesi nedeniyle, burada bir tanımlama yapmaya çalışmak yanıltıcı olacaktır.

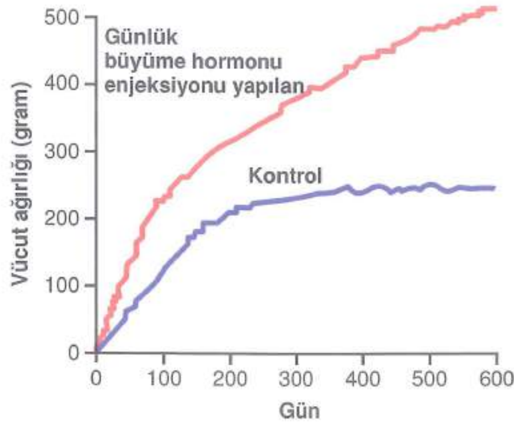
BÜYÜME HORMONUNUN FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

Büyüme hormonu dışındaki diğer tüm ön hipofiz hormonları, başlıca etkilerini tiroit bezi, adrenal korteks, yumurtalıklar, testisler ve meme bezlerini kapsayan hedef dokuları uyararak gösterirler. Büyüme hormonu dışındaki diğer hipofiz hormonlarının her birinin işlevi, ilgili hedef bezin işlevi ile çok yakından ilişkili olduğu için, bu hormonların işlevleri hedef bezler ile birlikte sonraki bölümlerde tartışılacaktır. Diğer hormonların aksine, büyüme hormonu tek bir hedef bez üzerinden işlev görmez, bütün ya da hemen hemen bütün vücut dokularına doğrudan etki eder.

BÜYÜME HORMONU VÜCUTTAKİ BİRÇOK DOKUNUN BÜYÜMESİNİ KOLAYLAŞTIRIR

Somatotropik hormon ya da somatotropin olarak da isimlendirilen büyüme hormonu, 191 amino asit uzunluğunda, 22.005 molekül ağırlığında tek zincirli küçük bir protein molekülüdür. Vücutta büyüme yeteneğine sahip hemen tüm dokularda büyümeye neden olur. Hücre boyutlarının ve mitozun artışını destekler, daha fazla sayıda hücrenin gelişmesini ve kemikteki büyüme hücreleri veya öncü kas hücreleri gibi belli hücre tiplerinin özgül farklılaşmasını sağlar.

Şekil 76–5, birine her gün büyüme hormonu enjekte edilen ve diğerine edilmeyen iki kardeş sıçan yavrusunun tipik ağırlık çizelgesini göstermektedir. Bu şekil yaşamın ilk günlerinde ve hatta erişkin yaşa eriştikten sonra da büyüme hormonu verilen yavruda gözlenen belirgin büyüme artışını göstermektedir. Gelişimin erken evrelerinde tedavi alan sıçanın tüm organlarında orantılı büyüme görülürken, erişkin döneme ulaşıldığında kemiklerin çoğunda uzama durmuş ancak yumuşak dokuların birçoğunda büyüme devam etmiştir. Bu sonucun nedeni,



Şekil 76-5. Doğumdan itibaren günlük büyüme hormonu enjekte edilen ve edilmeyen iki sıçanın ağırlık artışlarının karşılaştırılması.

uzun kemiklerin epifizlerinin gövdeyle birleşmesinden sonra, kemikte daha fazla uzama olamaması, buna karşın vücudun diğer organlarında büyümenin yaşam boyu devam edebilmesidir.

BÜYÜME HORMONU BİRÇOK METABOLİK ETKİYE SAHİPTİR

Büyüme hormonunun, büyümeye neden olan genel etkilerinin yanı sıra, çok sayıda özgül metabolik etkisi vardır. Bunlar; (1) vücut hücrelerinin çoğunda protein yapım hızında artış, (2) yağ dokusundan artmış yağ asidi serbestleşmesi, kanda serbest yağ asitlerinin artması ve yağ asitlerinin enerji için kullanılmasında artış ve (3) bütün vücutta glikoz kullanım hızında azalmadır. Sonuç olarak, büyüme hormonu vücut proteinini artırır, yağ depolarını azaltır ve karbonhidratları korur.

Büyüme Hormonu Dokularda Protein Depolanmasını Artırır

Büyüme hormonunun protein depolanmasını artırmasını sağlayan asıl mekanizma bilinmemekle birlikte, artmış protein depolanması ile sonuçlanabilecek bir seri farklı etkisi bilinmektedir.

Amino Asitlerin Hücre Zarından Taşınmasında Artış. Büyüme hormonu, amino asitlerin çoğunun doğrudan hücre zarından hücre içine taşınmasını artırır. Böylece hücre içinde amino asitlerin konsantrasyonu artar, bu etkinin, protein yapımındaki artıştan, en azından kısmen, sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Amino asit taşınmasının bu şekilde kontrol edilmesi, Bölüm 68 ve 79'da tartışıldığı gibi insülinin hücre zarından glikoz taşınmasını kontrol edici etkisine benzemektedir.

RNA Translasyonunu Artırarak Ribozomal Protein Yapımını Sağlamak. Hücre içi amino asit konsantrasyonunun artmadığı durumlarda bile, büyüme hormonu RNA translasyonunu artırarak, sitoplazmadaki ribozomların artan miktarlarda protein sentezlemesine neden olur.

Çekirdekte DNA Transkripsiyonunu Artırarak RNA Oluşturmak. Büyüme hormonu, daha uzun bir sürede (24 ila 48 saat) çekirdekte DNA transkripsiyonunu uyararak, artmış miktarlarda RNA yapılmasını sağlar. Bu, protein yapımını ve eğer yeterli enerji, amino asitler, vitaminler ve büyüme için gereken diğer bileşenler var ise büyümeyi artırıcı etkiyi güçlenirdirir. Bu etki, uzun dönemde belki de büyüme hormonu işlevlerinin en önemlisidir.

Azalmış Protein ve Amino Asit Katabolizması. Protein yapımındaki artışa ek olarak hücresel protein yıkımında azalma vardır. Bunun olası bir nedeni büyüme hormonunun yağ dokusundan önemli miktarda serbest yağ asidini serbestleştirmesi ve bunların vücut hücrelerinin enerji gereksinimini karşılamada kullanılmasıdır. Yani, büyüme hormonu güçlü bir "protein koruyucu" gibi davranmaktadır.

Özet. Büyüme hormonu hücrelere amino asit alınması ve protein yapımının hemen hemen tüm aşamalarını artırırken, aynı zamanda protein yıkımını da azaltır.

Büyüme Hormonu Yağların Enerji için Kullanımını Artırır

Büyüme hormonunun, yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleşmesini ve bunun sonucunda vücut sıvılarında yağ asidi miktarının artmasını sağlayan özgül bir etkisi vardır. Ek olarak, büyüme hormonu tüm vücut dokularında yağ asitlerinin asetil koenzim A (asetil-CoA)'ya dönüşümünü ve bunun da enerji olarak kullanılmasını artırır. Bu nedenle, büyüme hormonunun etkisiyle enerji kaynağı olarak yağlar, karbonhidrat ve proteinlere göre öncelikli olarak kullanılır.

Büyüme hormonunun yağ kullanımını artırıcı etkisi, proteinler üzerindeki anabolik etkisi ile birlikte yağsız vücut kütlesinde bir artışa neden olur. Ancak, büyüme hormonunun etkisiyle protein yapımındaki artış dakikalar içinde başlarken, yağ serbestleştirici etkisinin oluşması için saatler gerekir.

Artmış Büyüme Hormonunun "Ketojenik" Etkisi. Aşırı miktarda artmış büyüme hormonunun etkisiyle bazen yağ dokusundan yağ serbestleşmesi o kadar büyük miktarlarda olur ki karaciğerde çok miktarda asetoasetik asit yapılır ve vücut sıvılarına geçerek *ketosise* neden olur. Bu şekilde yağ dokusundan aşırı miktarda yağ serbestleşmesi, sıklıkla karaciğer yağlanmasına da yol açar.

Büyüme Hormonu Karbonhidrat Kullanımını Azaltır

Büyüme hormonunun karbonhidrat metabolizmasını etkileyen çeşitli işlevleri vardır, bunlar; (1) iskelet kası ve yağ gibi dokuların glikoz alımının azalması (2) karaciğerde glikoz yapımının artması (3) insülin salgısının artmasıdır.

Bu etkilerin her birisi, iskelet kası ve yağ dokusuna glikoz alınmasını ve kullanılmasını uyaran insülinin etkisinin azalmasına ve karaciğerde glikoneogenezin (glikoz yapımını) baskılanmasına neden olan büyüme hormonuna bağımlı "insülin direnci"nden kaynaklanır. Bu, kan glikoz konsantrasyonunda ve telafi edici (*kompansatuvar*) insülin salgısında artışa neden olur. Bu nedenle, büyüme hormonu etkileri *diyabetojenik* olarak isimlendirilir ve büyüme hormonunun aşırı salgılanması insülinin metabolik etkilerine dirençli olan tip II (insüline bağımlı olmayan) diyabet hastalarında da gözlenen metabolik bozukluklara yol açar.

Büyüme hormonunun hangi mekanizma ile insülin direncine ve hücrelerde azalmış glikoz kullanımına neden olduğu bilinmemektedir. Ancak, büyüme hormonuna bağlı kan yağ asidi konsantrasyonunun artmasının, insülinin dokulardaki glikozun kullanılmasına etkisinin bozulmasında payı olması mümkündür. Deneysel çalışmalar, kan yağ asidi düzeylerinin normalin üstünde yükselmesinin, karaciğer ve iskelet kaslarının insülinin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerine olan duyarlıklarını hızla azalttığını göstermiştir.

Büyüme Hormonunun Büyüme Artırıcı Etkisi İçin İnsülin ve Karbonhidrat Gerekliliği

Büyüme hormonu, pankreası olmayan hayvanlarda büyüme etkisini gerçekleştiremez, aynı şekilde diyetinden karbonhidratlar çıkarılmış hayvanlarda da büyüme etkisi gözlenmez. Bu da, büyüme hormonunun etkili olabilmesi için yeterli insülin aktivitesi ve yeterli miktarda karbonhidrat sağlanmasının da gerekli olduğunu göstermektedir. Karbonhidratlara ve insüline gereksinim kısmen büyüme metabolizmasına gereken enerjiyi sağlamak içindir, ancak başka etkiler de olduğu düşünülmektedir. Özellikle, insülinin glikoz taşınmasını artırmasına benzer şekilde, bazı aminoasitlerin hücreye taşınmasını uyarma yeteneği önemlidir.

BÜYÜME HORMONU KIKIRDAK VE KEMİK BÜYÜMESİNİ UYARIR

Büyüme hormonu hemen hemen tüm vücut dokularında protein depolanmasına ve büyümede artışa neden olmasına karşın, en belirgin etkisi iskelet yapısının büyümesini artırmasıdır. Bu, büyüme hormonunun kemik üzerindeki çok yönlü etkilerine bağlıdır, bunlar; (1) kemik büyümesine neden olan kondrositler ve osteojenik hücrelerin artmış miktarda protein depolaması, (2) bu hücrelerin çoğalma hızının artması ve (3) kondrositlerin osteojenik hücrelere dönüşmesini sağlayan özgül bir etki aracılığı ile yeni kemik yapımının artmasıdır.

Kemik büyümesinin iki temel mekanizması vardır. Bunlardan ilki; büyüme hormonuna yanıt olarak uzun kemiklerin epifiz kıkırdaklarının, kemiklerin uçlarındaki epifizlerin gövdeden ayrıldığı bölgelerde, boyca uzamasıdır. Bu şekilde büyümede önce yeni kıkırdak dokusu oluşur, bunu kemik dokuya dönüşme izler. Böylece gövde de uzar ve epifizler birbirinden gittikçe uzaklaşır. Aynı zamanda epifiz kıkırdakları kullanıldığı için, adölesan dönemin sonuna doğru, uzun kemik büyümesini sağlayacak ilave epifiz kıkırdak dokusu kalmaz. Bu dönemde, her iki uçtaki epifiz ve gövde arasında kemik kaynaşması gerçekleşir ve kemik boyunda daha fazla uzama olamaz.

Kemik büyümesindeki ikinci mekanizma; bazı kemik boşluklarında ve kemiğin zarında (periost) bulunan osteoblastların, eski kemiğin yüzeylerinde yeni kemik depolamasıdır. Aynı zamanda, kemikteki osteoklastlar (Bölüm 80'de ayrıntılı şekilde tartışılmıştır) eski kemik dokusunu ortadan kaldırırlar. Yapım hızı rezorbsiyon hızından fazla olduğunda kemik kalınlığı artar. *Büyüme hormonu osteoblastları güçlü bir şekilde uyarır.* Bu nedenle, büyüme hormonu etkisi altında kemikler yaşam boyunca kalınlaşabilir, bu etki özellikle membranöz kemiklerde belirgindir. Örneğin, çene kemiklerinin büyümesi adölesan dönemden sonra da uyarılarak, çene ve alt dişlerin öne doğru çıkıntı yapmasına neden olabilir. Benzer şekilde kafatası kemikleri de kalınlaşabilir ve gözlerin üzerinde kemik çıkıntıların oluşması ile sonuçlanabilir.

BÜYÜME HORMONU, ETKİLERİNİN ÇOĞUNU *SOMATOMEDİNLER* ADI VERİLEN ARA MADDELER ARACILIĞIYLA GERÇEKLEŞTİRİR

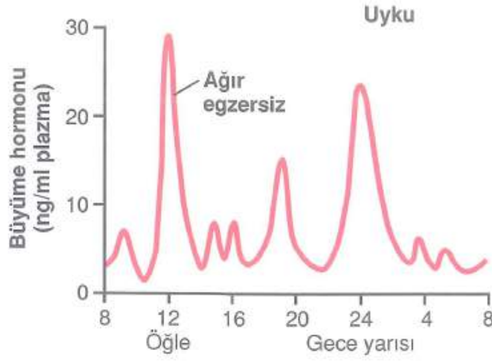
Büyüme hormonu, doğrudan vücut dışında kıkırdak kondrosit kültürlerine uygulanırsa, genellikle kondrositlerde çoğalma ya da genişleme görülmez. Ancak, canlı hayvanlara enjekte edilen büyüme hormonu aynı hücrelerde büyüme ve çoğalmaya neden olur.

Kısaca, büyüme hormonu, karaciğerde (daha az olmak üzere diğer dokularda da) kemik büyümesinin tüm yönlerini artırmada güçlü etkiye sahip *somatomedinler* olarak isimlendirilen çok sayıda küçük proteinin yapılmasına neden olur. Somatomedinlerin büyüme üzerindeki etkilerinin çoğu insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzer. Bu nedenle somatomedinler, *insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)* olarak da isimlendirilir.

İzole edilen en az dört somatomedinin içinde şu ana kadar en önemlisi *somatomedin C* (insülin benzeri büyüme faktörü-1 veya IGF-1 olarak da isimlendirilir)'dir. Somatomedin C'nin molekül ağırlığı 7.500'dür ve plazma konsantrasyonu büyüme hormonu salgılanma hızını yakından takip eder.

Afrika pigmeleri kalıtsal bir yetersizlik nedeniyle önemli miktarda somatomedin C sentezleyemez. Bu nedenle, plazma büyüme hormonu miktarı normal veya yüksek olduğu halde, plazma somatomedin C düzeyinin düşük olması bu insanların kısa boylu olmasını açıklar. Diğer bazı cücelerde de (ör; Lévi-Lorain cüceliği) aynı sorun vardır.

Büyüme hormonunun tümü olmasa bile, kemik ve diğer periferik dokulardaki büyüme etkilerinin çoğunun, büyüme hormonunun doğrudan etkisinden çok, somatomedin C ve diğer somatomedinler aracılığı ile olduğu ileri



Şekil 76-6. Büyüme hormonu salgısında gün boyu görülen değişimler. Özellikle ağır egzersizin büyüme hormonu salgısı üzerindeki güçlü etkisi ve derin uykunun ilk birkaç saatinde oluşan yüksek salgı hızı görülmektedir.

sürülmektedir. Buna karşın, canlı hayvanlarda yapılan deneyler ile, epifiz kıkırdaklarına doğrudan büyüme hormonu enjekte edildiğinde kıkırdak alanlarında büyüme gözlenebildiği ve bu büyüme için gereken büyüme hormonu miktarının çok az olduğu gösterilmiştir. Somatomedin hipotezinin bazı noktaları hala tartışılmaktadır. Bir olasılık, büyüme hormonunun dokuda yeterince somatomedin C yapımına neden olup, o dokuda lokal büyümeyi sağlamasıdır. Büyüme hormonunun bazı dokularda büyüme artışından doğrudan sorumlu olması ve somatomedin mekanizmasının büyümeyi artıran alternatif ama her zaman gerekmeyen bir yol olması ise diğer bir olasılıktır.

Büyüme Hormonunun Etki Süresi Kısadır, Ancak Somatomedin C'nin Etki Süresi Uzamıştır. Büyüme hormonu kanda plazma proteinlerine zayıf bağlar ile bağlanır. Bu nedenle kandan dokulara hızla geçer, kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. Buna karşın somatomedin C kanda, kendisi gibi büyüme hormonuna yanıt olarak artan taşıyıcı bir proteine sıkı bağlanır. Sonuç olarak, somatomedin C kandan dokulara çok yavaş geçer, yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Bu nedenle **Şekil 76-6**'da gösterilen, büyüme hormonu salgısındaki patlamaların büyümeyi artırıcı etkisinin süresini önemli derecede uzatır.

BÜYÜME HORMONUNUN SALGISININ DÜZENLENMESİ

Salgı, ergenlik döneminden sonra, yaşlanma ile birlikte azalır ve ileri yaşlılık döneminde adolesan dönemdekinin yaklaşık %25'ine düşer.

Büyüme hormonu, artan ve azalan dalgalar şeklinde salgılanır. Büyüme hormonu salgılanmasını kontrol eden kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kişinin beslenme durumu ve stres gibi çok sayıda etkenin salgıyı uyardığı bilinmektedir, bunlar; (1) özellikle *ciddi protein eksikliğinin* eşlik ettiği *açlık*, (2) *hipoglisemi* veya *düşük kan yağ asidi konsantrasyonu*, (3) *egzersiz*, (4)

Tablo 76-3 Büyüme Hormonu Salgısını Uyaran veya Baskılayan Etkenler.

Büyüme Hormonu Salgısını Uyaranlar	Büyüme Hormonu Salgısını Baskılayanlar
Azalmış kan glikoz düzeyi	Artmış kan glikoz düzeyi
Azalmış kan serbest yağ asidi düzeyi	Artmış kan serbest yağ asidi düzeyi
Artmış kan aminoasit düzeyi (arjinin)	Yaşlanma Şişmanlık
Açlık, veya oruç, protein eksikliği	Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (somatostatin)
Travma, stres, heyecan Egzersiz	Büyüme hormonu (eksojen)
Testosteron, östrojen Derin uyku (evre II ve IV)	Somatomedinler (insülin benzeri büyüme faktörleri)
Büyüme hormonu serbestleştirici hormon	Artmış kan glikoz düzeyi Artmış kan serbest yağ asidi düzeyi
Grelin	Yaşlanma

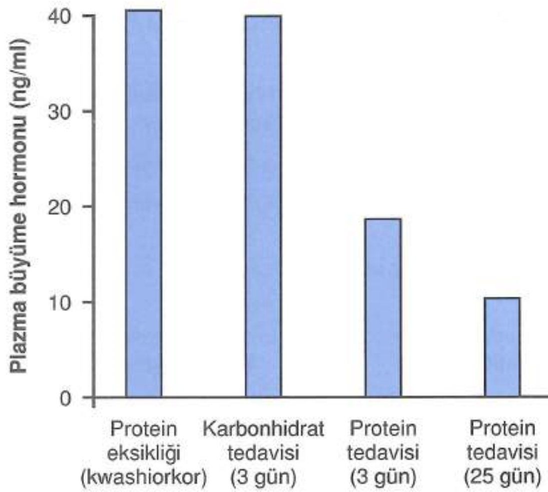
heyecan, (5) *travma*, (6) yemeklerden önce mideden salgılanan bir hormon olan *grelin*dir. **Şekil 76-6**'da gösterildiği gibi büyüme hormonu derin uykunun ilk iki saatinde de karakteristik olarak artar. **Tablo 76-3** büyüme hormonunun salgısını etkilediği bilinen faktörleri özetlemektedir.

Erişkinde büyüme hormonunun normal plazma düzeyi 1,6 ila 3 ng/ml, çocuk veya ergende ise yaklaşık 6 ng/ml'dir. Bu değerler uzamış açlık sırasında protein ve karbonhidrat depoları kullanıldıktan sonra 50 ng/ml'ye kadar yükselebilir.

Akut koşullarda, hipogliseminin büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı etkisi, protein alımındaki akut azalmanın etkisinden daha güçlüdür. Buna karşın, kronik durumlarda büyüme hormonu salgısının hücresel protein eksikliği ile korelasyonu, glikoz yetmezliğinin derecesi ile ilişkisinden daha fazladır. Örneğin; uzamış açlık sırasında gözlenen ileri derecede yüksek büyüme hormonu düzeyleri, protein eksikliğinin miktarı ile yakından ilgilidir.

Şekil 76-7 protein eksikliğinin ve daha sonra diyete protein eklenmesinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermektedir. İlk sütun *kwashiorkor* olarak isimlendirilen protein malnütrisyonlu çocuklarda gözlenen ileri derecede protein eksikliğinde çok yükselen büyüme hormonu düzeylerini, ikinci sütun, aynı çocukların gerekenden fazla karbonhidrat içeren diyetle tedavilerinden 3 gün sonraki düzeyleri ve yüksek karbonhidratın artmış büyüme hormonu miktarını düşüremediğini göstermektedir. Üçüncü ve dördüncü sütunlar, sırasıyla tedaviye protein eklendikten sonraki 3. ve 25. günlerde büyüme hormonu düzeylerindeki belirgin düşüşü göstermektedir.

Bu sonuçlar, ağır protein malnütriyonu durumunda sadece yeterli kalori verilmesinin artmış büyüme hormonu yapımını düzeltmeye yetmediğini göstermektedir. Büyüme



Şekil 76-7. Kwashiorkor hastalığında görülen ileri derecede protein eksikliğinin, plazma büyüme hormonunun konsantrasyonuna etkisi. Bu şekil, ayrıca, büyüme hormonunun konsantrasyonunun düşürülmesinde karbonhidrat tedavisinin yetersiz, protein tedavisinin ise etkili olduğunu göstermektedir. *(Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, Murray P: Am J Clin Nutr, 21:482,1968'deki veriler kullanılarak çizilmiştir.)*

hormonunun normal seviyeye dönmesi için protein eksikliği de düzeltilmelidir.

Büyüme Hormonu Salgısının Kontrolünde Hipotalamus, Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon ve Somatostatinin Rolü

Daha önceki bölümlerde tanımlanan büyüme hormonu salgısını kontrol eden çok sayıda etken göz önüne alınırsa, fizyologların büyüme hormonu salgılanmasının düzenlenmesindeki bilinmeyenleri açığa kavuşturma konusunda içinde bulundukları çıkmaz anlaşılabilir. Büyüme hormonu salgısının hipotalamustan salgılanan ve hipotalamus-hipofiz portal damarlarıyla ön hipofize taşınan iki faktörle kontrol edildiği bilinmektedir. Bunlar; *büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH)* ve *büyüme hormonu baskılayıcı hormondur (GHIH; somatostatin* olarak da isimlendirilir). Her ikisi de polipeptit olan hormonlardan GHRH 44 aminoasit ve somatostatin ise 14 aminoasitten oluşmaktadır.

Hipotalamusun GHRH salgılayan bölümü, aynı zamanda kan glikoz miktarına hassas olan ve hiperglisemik durumlarda tokluk, hipoglisemik durumlarda ise açlık hissine neden olan ventromedyal çekirdektir. Somatostatin salgısı hipotalamusun diğer yakın bölgeleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, bireyin davranışsal beslenme içgüdülerini etkileyen sinyallerin bazılarının, büyüme hormonunun salgı hızını da değiştirdiklerine inanmak mantıklıdır.

Benzer şekilde duyguları, stres ve travmayı belirten hipotalamus sinyalleri de büyüme hormonu salgılanmasının hipotalamus ile kontrolünü etkileyebilir. Gerçekten de yapılan deneyler, her biri hipotalamusun farklı bir nöron grubu tarafından salgılanan katekolaminler, dopamin ve serotoninin büyüme hormonu salgılanma hızını artırdığını göstermiştir.

Büyüme hormonu salgısının kontrolünün büyük bölümü olasılıkla, baskılayıcı hormon somatostatindan çok GHRH tarafından yürütülür. GHRH, ön hipofiz bezindeki büyüme hormonu hücrelerinin dış yüzeyindeki özgül hücre zarı reseptörlerine bağlanarak büyüme hormonu salgısını uyarır. Reseptörler, hücre zarının içindeki adenil siklaz sistemini etkinleştirerek, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Bu artışın kısa ve uzun süreli etkileri vardır. Kısa süreli etkisi, hücre içine kalsiyum taşınmasının artması ve buna bağlı olarak dakikalar içinde büyüme hormonu içeren salgı veziküllerinin hücre zarı ile kaynaşması ve kana hormon salıverilmesidir. Uzun süreli etkisi, çekirdekte yeni hormon sentezini uyaran genlerin ekspresyonunun artmasıdır.

Saatler boyunca, doğrudan kana büyüme hormonu uygulanan hayvanlarda, endojen büyüme hormonu salgılanma hızı azalır. Bu, büyüme hormonu salgısının da pek çok hormonda olduğu gibi negatif geribildirimle kontrol edildiğini göstermektedir. Bu geribildirim mekanizmasının özellikleri ve büyüme hormonu salgılanmasını GHRH'yi baskılayarak mı, yoksa büyüme hormonu salgısını azaltan somatostatini artırarak mı kontrol ettiği kesin değildir.

Özet olarak; büyüme hormonu salgılanması ile ilgili bilgilerimiz tam bir resim çizmek için yetersizdir. Ancak, büyüme hormonunun açlık sırasında çok miktarda salgılanması ve protein yapımını ve doku büyümesini artıran uzun süreli etkilerine dayanarak; büyüme hormonu salgısının, uzun dönemde, asıl olarak dokuların uzun süreli beslenme durumu ve özellikle de protein beslenme düzeyi ile kontrol edildiğini söyleyebiliriz. Yani, beslenme yetersizliği veya dokuda hücresel protein gereksiniminin artması –örneğin, kasların besin depolarının zorlandığı ağır bir egzersizden sonra- büyüme hormonunun salgılanma hızını artırmaktadır. Salgılanan büyüme hormonu da, yeni protein yapımını artırırken, hücrelerde bulunan proteinleri korur.

Büyüme Hormonu Salgısındaki Bozukluklar

Panhipopitüiterizm. Bu terim bütün ön hipofiz hormonlarının azalmış salgılanması anlamına gelmektedir. Bu salgı azalması konjenital (doğumsal) olabileceği gibi yaşamın herhangi bir döneminde genellikle hipofiz bezini harap eden bir hipofiz tümörü nedeniyle aniden veya yavaş yavaş gelişebilir.

Erişkinde Panhipopitüiterizm. İlk kez erişkin yaşta oluşan panhipopitüiterizm sık karşılaşılan üç durumdan birinin sonucu olarak ortaya çıkar. İki tümoral durum, kranyofarinjiyoma veya kranyofob tümörler hipofiz bezine baskı yaparak işlevsel ön hipofiz hücrelerinin tümüyle ya da neredeyse tümüyle harap olmasına neden olabilir. Üçüncü neden pitüiter kan damarlarında tromboz gelişmesidir. Bu bazen doğum sonrası annede gelişen dolaşımsal şok durumlarında ortaya çıkar.

Erişkin panhipopitüiterizminin genel etkileri (1) hipotiroidizm (2) adrenal bezlerde baskılanmış glukokortikoid yapımı (3) gonadotropik hormon yapımının baskılanması ve cinsel işlevlerde kayıptır. Bu şekilde görülen tabloda letarjik (tiroit hormon eksikliğine bağlı), kilo alan (büyüme, adrenokortikotropik, adrenokortikal ve tiroit hormonlarının yağ mobilize edici etkisinin eksikliği sonucu) ve tüm cinsel işlevlerini kaybetmiş bir hasta vardır. Hastalar, adrenokortikal ve tiroit hormonları verilerek, cinsel işlev bozukluğu dışında, tatmin edici düzeyde tedavi edilebilir.

Cücelik (Dwarfizm). Cücelik olgularının çoğu çocukluk döneminde gelişen yaygın ön hipofiz salgısının yetersizliği (panhipopitüiterizm) sonucu oluşur. Genel olarak vücudun tüm fiziksel bölümleri birbirleriyle orantılı bir gelişme gösterir, ancak gelişme hızı çok azalmıştır. On yaşına gelmiş bir çocuk 4–5 yaşlarındaki bir çocuğun vücut gelişimine sahip olabilir, aynı kişi 20 yaşına geldiğinde 7–10 yaşında bir çocuğun vücut gelişimini gösterebilir.

Panhipopitüiterizme bağlı cüceliği olan bir kişi, gelişiminin puberte aşamasına geçmez ve erişkin cinsel işlevlerinin gelişmesi için yeterli miktarda gonadotropik hormonları hiçbir zaman salgılamaz. Öte yandan, bu tür cücelerin üçte birinde sadece büyüme hormonu eksiktir ve bu kişiler cinsel olarak olgunlaşır ve bazen de üreyebilir. Cüceliğin bir tipinde (Afrika pigmeleri ve Lévi-Lorain cüceleri) büyüme hormonunun salgılanma hızı normal veya yüksektir, ama büyüme hormonun büyüme artırıcı etkisinde anahtar basamağı oluşturan somatomedin C yapımı kalıtsal olarak bozuktur.

İnsan Büyüme Hormonu ile Tedavi. Farklı hayvan türlerinden elde edilen büyüme hormonları birbirinden oldukça farklı oldukları için, ya sadece bir türde ya da en fazla çok yakın türlerde büyümeye neden olurlar. Bu nedenle, daha düşük türlerden (bir dereceye kadar primatlar hariç) hazırlanan büyüme hormonları insanda etkili değildir. Diğerlerinden ayırt etmek için, insandaki büyüme hormonuna *insan büyüme hormonu* ismi verilmektedir.

Geçmişte, büyüme hormonu insan hipofiz bezinden hazırlanmak zorunda olduğu için deneysel amaçların dışında büyüme hormonu yetmezliği olan hastaları tedavi edecek miktarlarda hormon elde etmek zordu. Ancak, rekombinan DNA teknolojisinin başarılı şekilde uygulanması sonucunda insan büyüme hormonu *Escherichia coli* bakterisi tarafından üretilebilmektedir. Bu nedenle, bu hormon tedavi amaçlı kullanım için yeterli miktarlarda elde edilmektedir. Saf büyüme hormonu eksikliği bulunan cüceler, erken yaşta tedavi edilirse tamamen iyileşebilirler. Ayrıca, geniş metabolik etkileri nedeniyle, insan büyüme hormonunun diğer metabolik hastalıklarda da yararlı olabileceği gösterilebilir.

Devlik (Gigantizm). Zaman zaman ön hipofizin büyüme hormonu salgılayan asidofilik hücreleri ileri derecede aktifleşir ve bezde asidofilik tümörler bile oluşabilir. Sonuç olarak çok miktarda büyüme hormonu üretilir. Kemikler dâhil olmak üzere tüm vücut dokuları hızla büyür. Bu durum adölesan dönemden önce, uzun kemiklerin epifizlerinin gövde ile kaynaşmasından önce, oluşursa kişide devlik görülür ve boy 2,4 metreye kadar uzayabilir.

Devlerde genellikle hiperglisemi vardır, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri hiperglisemiyi önleyebilmek için fazla çalışırlar ve dejenere olma eğilimindedirler. Sonuç olarak devlerin yaklaşık %10'unda tam gelişmiş *diyabetes mellitus* tablosu görülür.

Tedavi edilmezse devlerin çoğunda panhipopitüiterizm gelişir, çünkü devlik genellikle hipofiz bezindeki bir tümör nedeniyle oluşur ve tümörün büyümesi sonucu bez harap olur. Hipofiz hormonlarının genel eksikliği, erken erişkin dönemde ölüme neden olur. Ancak devlik tanısı konduktan sonra ilerleme, tümörün mikrocerrahi ile çıkarılması veya hipofiz bezine radyasyon uygulanması ile önlenebilir.

Akromegali. Eğer asidofilik bir tümör adölesan dönemden—yani uzun kemiklerin epifizlerinin gövdeleri ile kaynaşmasından—sonra gelişirse, kişinin boyu daha fazla uzayamaz, ama kemikler kalınlaşabilir ve yumuşak dokular büyümeye devam edebilir. **Şekil 76-8**'de gösterilen bu durum akromegali olarak bilinir. Genişleme, özellikle el ve ayak kemikleri ile kafa, burun, alın çıkıntıları, supraorbital çıkıntılar, alt çene ve omurga bölümlerindeki kemikleri de içeren membranöz kemiklerde belirgindir, çünkü bu kemiklerin büyümeleri adölesan dönemde durmaz. Sonuç olarak, alt çene bazen 1,25 cm kadar öne çıkar, supraorbital çıkıntılardaki aşırı gelişme nedeniyle alın öne eğilir, burun normal boyutunun iki katına kadar büyür, ayaklara 50 numara ve daha büyük ayakkabılar gerekir, parmaklar ileri derecede kalınlaşır; öyle ki, eller normalin iki katı büyüklüğe ulaşır. Bunlara ek olarak, omurgadaki değişiklikler, klinik olarak kifoz denilen sırtta kamburluğa neden olur. Son olarak, dil, karaciğer, özellikle böbrekler gibi pek çok yumuşak doku organ ileri derecede genişler.

Azalmış Büyüme Hormonu Salgısının Yaşlanma ile İlgili Değişikliklerdeki Olası Rolü

Büyüme hormonu salgılama yeteneğini kaybeden kişilerde yaşlanma sürecinin bazı yönleri ivmelenir. Örneğin; uzun yıllar boyunca büyüme hormonu olmayan 50 yaşında bir kişi 65 yaşında birinin görünümüne sahip olabilir. Yaşlanmış görünüm asıl olarak vücudun pek çok dokusunda proteinin azalması ve onun yerini artmış yağın almasının sonucu gibi görünmektedir. Fiziksel ve fizyolojik etkileri, deride kırışıkların artması, bazı organların işlevlerinin yavaşlaması ve kas kütlesinin ve gücünün azalmasıdır.



Şekil 76-8. Akromegalisi olan bir hasta.

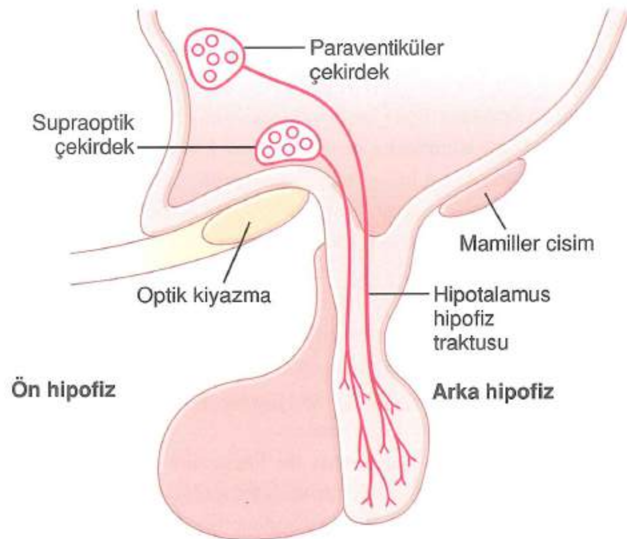
Yaşlanma sırasında diğer yönlerden normal olan bir kişinin ortalama plazma büyüme hormonu miktarları yaklaşık olarak aşağıdaki şekilde değişim gösterir:

Yaş (yıl)	ng/ml
5-20 yaş	6
20-40 yaş	3
40-70 yaş	1,6

Buna göre, normal yaşlanma etkilerinin bazılarının azalmış büyüme hormonu salgısına bağlı olması olasıdır. Gerçekten de, yaşlı kişilere uygulanan büyüme hormonu tedavisi üç önemli yararlı etkiyi ortaya çıkartmıştır: (1) özellikle kaslarda olmak üzere vücutta artmış protein depolanması; (2) azalmış yağ depolanması ve (3) artmış enerji duygusu. Öte yandan, başka çalışmalar yaşlı kişilerin rekombinan büyüme hormonu ile tedavisinin insülin direnci, ödem, karpal tünel sendromu ve artralji (eklem ağrısı) gibi istenmeyen yan etkileri olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle endokrin işlevleri normal olan sağlıklı yaşlı hastalara rekombinan büyüme hormonu tedavisi genellikle önerilmemektedir.

ARKA HİPOFİZ BEZİ VE HİPOTALAMUS İLE İLİŞKİSİ

Nörohipofiz olarak da isimlendirilen *arka hipofiz bezi*, asıl olarak glial hücrelere benzeyen *pituisit* hücrelerinden oluşmuştur. Pituisitler, hormon salgılamaz, **Şekil 76-9**'da gösterildiği gibi hipotalamusun *paraventriküler* ve *supraoptik* çekirdeklerinden köken alan sinir yollarının çok sayıdaki *terminal sinir lifleri* ve *sinir sonlanmaları* için destek dokusu olarak görev yaparlar. Bu yollar (*hipofiz*



Şekil 76-9. Arka hipofizin hipotalamus tarafından kontrolü.

sapı) üzerinden nörohipofize geçerler. Sinir sonlanmaları çok sayıda salgı granülü içeren yuvarlak ayakçıklardır. Bu sonlanmalar kılcal damar yüzeyinde yerleşmiştir ve iki arka hipofiz hormonunu; (1) *vazopresin* olarak da isimlendirilen *antidiüretik hormon* (ADH) ve (2) *oksitosin* salgılarlar.

Eğer, hipotalamus sağlam bırakılarak, hipofiz sapı, hipofiz bezi üzerinden kesilirse, birkaç günlük geçici bir düşüşten sonra arka hipofiz hormonları normal olarak salgılanmaya devam eder. Bu durumda hormonlar arka hipofizdeki sinir sonlanmalarından değil, sinir liflerinin hipotalamustaki kesik uçlarından salgılanır. Bunun nedeni, hormonların supraoptik ve paraventriküler

çekirdekteki hücre gövdelerinde yapılmaları ve *nörofizin* denilen taşıyıcı proteinler ile birlikte arka hipofizdeki sinir sonlanmalarına taşınmalarıdır. Bu durumda hormonların hipofize ulaşmaları birkaç gün gerektirir.

ADH asıl olarak supraoptik çekirdeklerde, oksitosin ise paraventriküler çekirdeklerde yapılır. Bu çekirdeklerin her biri ürettiği asıl hormonun yaklaşık olarak altıda biri kadar da diğer hormonu sentezleyebilir.

Sinir uyarıları supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden kaynaklanan lifler boyunca aşağıya doğru iletildiğinde, hormon zaman geçirmeden, sinir sonlanmalarındaki salgı granüllerinden olağan salgı mekanizması ekzositozla salıverilir ve emilerek komşu kılcal damarların içine geçer. Nörofizin ve hormon birlikte salgılanır, ama birbirlerine çok gevşek bağlanmış oldukları için hormon neredeyse hemen taşıyıcıdan ayrılır. Nörofizinin sinir sonlanmalarını terk ettikten sonra bilinen bir işlevi yoktur.

Antidiüretik Hormonun ve Oksitosinin Kimyasal Yapısı

Oksitosin ve ADH (vazopresin) her biri dokuzar amino asit içeren polipeptitlerdir. Amino asit dizilimleri aşağıdaki şekildedir:

Vazopresin: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH_2
Oksitosin: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH_2

Vazopresinin yapısında fenilalanin ve arjininin, oksitosinin yapısındaki izolösin ve lösinin yerini alması dışında bu iki hormonun neredeyse aynı olduğuna dikkat ediniz. Moleküllerin bu benzerliği işlevlerindeki kısmi benzerliği de açıklamaktadır.

ANTİDİÜRETİK HORMONUN FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

ADH'nın 2 nanogram kadar çok küçük miktarlarda enjeksiyonu böbreklerden su atılımının azalmasına (antidiürez) neden olabilir. Bu antidiüretik etki Bölüm 29'da tartışılmıştır. Kısaca; ADH yokluğunda, toplayıcı tübüller ve kanallar suya neredeyse tamamen geçirimsiz olurlar, bu, su geri emilimini önemli derecede engeller ve idrarla çok miktarda su kaybedilmesine ve ayrıca idrarın ileri derecede seyrelmesine neden olur. Bunun tersine ADH varlığında, toplayıcı kanallar ve tübüllerin suya geçirgenlikleri çok artar. Bu artış, tübüler sıvı bu kanallardan geçerken suyun çoğunun geri emilmesine, buna bağlı olarak da suyun vücutta tutulmasına ve çok yoğun bir idrar oluşmasına neden olur.

ADH yokluğunda, toplayıcı kanallardaki tübüler epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarları suya neredeyse tamamen geçirimsizdir. Ancak hücre zarının hemen içinde *akuaporinler* denilen su geçirgenliği yüksek gözenekleri içeren çok sayıda özgül vezikül vardır. ADH hücreye etki ettiğinde önce adenil siklazı etkinleştiren zar reseptörleri ile bağlanır ve tübül epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP oluşmasına neden olur. Bu, özgül veziküllerdeki elemanların fosforilasyonunu ve bunun sonucunda veziküllerin hücre zarının apikal kısmına yerleşmesini ve böylece suya geçirgenliği yüksek olan alanların artmasını sağlar. Bu olayların tümü 5–10 dakika içinde gerçekleşir. ADH yokluğunda ise tüm işlemler diğer bir 5–10 dakika içinde tersine döner. Yani, bu işlem, geçici olarak suyun serbestçe tübül epitel hücreleri aracılığı ile tübül sıvısından böbrek interstisyel sıvısına geçmesine izin veren yeni gözenekler sağlar. Su daha sonra, toplayıcı tübüller ve kanallardan Bölüm 29'da böbrekte idrarın yoğunlaştırılması mekanizmalarında açıklandığı gibi ozmoz ile emilir.

ANTİDİÜRETİK HORMON YAPIMININ DÜZENLENMESİ

Hücredışı Sıvının Ozmolaritesinin Artması Antidiüretik Hormon Salgılanmasını Uyarır. Hipotalamusu besleyen atardamara yoğun bir elektrolit çözeltisi enjekte edilirse, supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerdeki ADH nöronları, dolaşıma hemen yüksek miktarda ADH salıverilmesi için arka hipofize uyarı iletir. ADH salgısı bu uyarılarla normalin 20 katına kadar artabilir. Tam tersi durumda, bu atardamara seyreltik bir çözelti enjekte edilirse, uyarılar ve buna bağlı olarak ADH salgısı neredeyse tamamen kesilir. Yani, vücut sıvılarındaki ADH konsantrasyonu dakikalar içinde çok düşükten çok yüksek miktarlara veya tam tersine değişebilir.

Hipotalamusun içinde veya yakınında yerleşmiş, *ozmoreseptör* denilen değişikliğe uğramış nöronlar vardır. Hücre dışı sıvı çok yoğun hale geldiğinde ozmoreseptör hücrelerdeki sıvı ozmozla dışarı çekilerek, hücre boyutlarının küçülmesine ve ek ADH salgılanması için uygun hipotalamus sinyallerinin başlamasına neden olur. Tam tersi durumda, hücre dışı sıvı çok seyreltik hale geldiğinde, su ozmozla ters yönde hücreye doğru hareket eder ve ADH salgısı için gereken sinyali azaltır. Bazı araştırıcılar bu ozmoreseptörlerin hipotalamusta (hatta olasılıkla supraventriküler çekirdekte) olduğunu kabul ederken, diğerleri üçüncü ventrikülün anteroventral duvarında yerleşen zengin damarlanması olan *organum vaskulosum*da olduğuna inanmaktadır.

Mekanizma ne olursa olsun, vücut sıvılarının yoğunlaşması supraoptik çekirdeği uyarırken, seyreltik vücut sıvıları baskılar. Vücut sıvılarının toplam ozmotik basıncını kontrol eden bir geribildirim kontrol mekanizması vardır.

ADH salgısının kontrolü ve ADH'nın böbrek işlevlerinin ve vücut sıvı ozmolalitesinin kontrolündeki görevi ile ilgili diğer ayrıntılar Bölüm 29'da verilmiştir.

Azalmış Kan Hacmi ve Düşük Kan Basıncı ADH Salgısını Uyarır—ADH'nın Vazokonstriktör Etkileri. Çok düşük konsantrasyonlarda ADH böbreklerde su tutulumuna neden olurken, daha yüksek miktardaki ADH'nın

tüm vücutta arteryolleri daraltıcı, dolayısı ile arter basıncını artırıcı etkisi vardır. Bu etki nedeniyle ADH'nın diğer ismi vazopresindir.

ADH salgılanmasını şiddetle artıran uyaranlardan birisi kan hacminin azalmasıdır. Bu etki özellikle kan hacmi %15–25 veya daha fazla düştüğünde güçlü bir şekilde gözlenir, salgılanma hızı bazen normalin 50 katı ya da daha fazla artabilir. Bu etkinin nedeni aşağıda açıklanmaktadır.

Atriyumlarda aşırı doluşla uyarılan gerim reseptörleri vardır. Uyarıldıklarında beyne ADH salgısını baskılayan sinyaller gönderirler. Karşıt durumda, dolumun yetersiz olmasına bağlı olarak reseptörler uyarılmadığında tam tersi olur ve ADH salgısı çok artar. Karotis, aort ve pulmoner bölgelerdeki baroreseptörlerin geriminin azalması da ADH salgılanmasını artırır. Kan hacmi-basınç geribildirim mekanizmalarının ayrıntıları için Bölüm 29'a başvurunuz.

OKSİTOSİN HORMONUNUN FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

Oksitosin Gebe Uterusun Kasılmasına Neden Olur. *Oksitosin* hormonu adına uygun şekilde, gebe uterusta özellikle gebeliğin sonlarına doğru kasılmaları kuvvetle uyarır. Bu nedenle doğum uzmanlarının çoğu bu hormonun en azından bebeğin doğumundan kısmen sorumlu olduğuna inanmaktadır. Bu görüş aşağıdaki verilerle de desteklenmektedir: (1) hipofizektomi yapılan hayvanlarda, oksitosinin doğum sırasındaki olası etkisini işaret edecek şekilde doğum eyleminin süresi uzamıştır; (2) plazma oksitosin düzeyi doğum sırasında özellikle son aşamada artar ve (3) gebe hayvanlarda serviksin uyarılması hipotalamusa giden ve oksitosin salgısını artıran sinirsel sinyaller oluşturur. Bu etkiler ve doğum işlemine yardım eden olası mekanizmalar Bölüm 83'de daha ayrıntılı tartışılmıştır.

Oksitosin Memelerden Süt Boşalmasına Yardım Eder. Oksitosinin emzirme sırasında da, doğumdaki görevinden daha iyi anlaşılmış, özellikle önemli bir rolü vardır. Oksitosin emzirme sırasında sütün alveollerden meme kanallarına geçmesini böylece bebeğin emerek sütü alabilmesini sağlar.

Bu mekanizma şu şekilde işler: emmenin meme başında oluşturduğu uyarı, duysal sinirlerle hipotalamustaki paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde bulunan oksitosin nöronlarına sinyal iletilmesine bu da arka hipofizden oksitosin salıverilmesine neden olur. Oksitosin kanla memelere taşınır ve meme bezlerinin alveollerinin etrafında bulunan ve onları kafes gibi çevreleyen *miyoepitelyal hücrelerin* kasılmasına neden olur. Emmenin başlamasından sonra, bir dakikadan kısa bir zaman içerisinde süt akmaya başlar. Bu mekanizmaya *süt boşalması* veya *süt serbestleşmesi* denir. Bu konu, Bölüm 83'de emzirmenin fizyolojisi ile ilgili olarak daha ayrıntılı tartışılmaktadır

Kaynaklar

Allen DB, Cuttler L: Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. N Engl J Med 368:1220, 2013.

Bartke A, Sun LY, Longo V: Somatotropic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. Physiol Rev 93:571, 2013.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. Mol Cell Endocrinol 382:387, 2014.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. Endocrinology 150: 1091, 2009.

Chikani V, Ho KK: Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. J Mol Endocrinol 52:R107, 2013.

Cohen LE: Idiopathic short stature: a clinical review. JAMA 311:1787, 2014.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al: Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. J Clin Endocrinol Metab 99:18, 2014.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629, 2001.

Ho JM, Blevins JE: Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. Endocrinology 154:589, 2013.

Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP: The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. Am J Physiol Renal Physiol 306:F931, 2014.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. Physiol Rev 92:1813, 2012.

Livingstone C: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. Clin Sci (Lond) 125:265, 2013.

McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev 87:873, 2007.

Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 119:3189, 2009.

Moeller HB, Fenton RA: Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. Pflugers Arch 464:133, 2012.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev 30:152, 2009.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al: Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. Physiol Rev 92:1, 2012.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. Physiol Rev 87:933, 2007.



Tiroidin Metabolik Hormonları

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki taraflı yer alan tiroit bezi, erişkindeki 15-20 gram ağırlığıyla, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroit bezi, genellikle T_4 ve T_3 olarak adlandırılan, *tiroksin* ve *triiyodotironin* hormonlarını salgılar. Bu hormonların ikisi de vücutta metabolizma hızını belirgin biçimde artırır. Tiroit salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine, tiroit salgısının aşırı fazlalığı ise bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroit salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan *tiroit-uyarıcı hormon* (TSH) tarafından kontrol edilir.

Tiroit bezi aynı zamanda, kalsiyum metabolizmasında yer alan ve Bölüm 80'de tartışılan,*kalsitonin* hormonunu da salgılar.

Bu bölümün amacı tiroit hormonlarının yapımını ve salgılanmasını, metabolik işlevlerini ve salgılanmalarının düzenlenmesini tartışmaktır.

TİROİDİN METABOLİK HORMONLARININ YAPIMI VE SALGILANMASI

Tiroit bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık yüzde 93'ü *tiroksin* ve yüzde 7'si *triiyodotironindir.* Bununla birlikte, tiroksinin hemen hemen tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür. Bu nedenle her ikisi de işlevsel olarak önemlidir. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır. Ancak etkinin hızı ve şiddeti yönünden farklılık gösterirler. Triiyodotironin, tiroksinin yaklaşık dört katı güçtedir; fakat kanda tiroksinden çok daha az miktarda bulunur ve kanda kalış süresi çok daha kısadır.

TİROİT BEZİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Tiroid bezi **Şekil 77-1**'de gösterildiği gibi, *kolloit* denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki kapalı *foliküllden* (100-300 mikron çapında) oluşur. Bu kapalı foliküller, folikül içine salgı yapan *kübik epitel* hücreleriyle döşelidir. Kolloidin ana bileşeni, tiroit hormonlarını içeren, büyük bir glikoprotein olan *tiroglobulindir*. Salgı depolanmak üzere folikül içine bir kez girdikten sonra, vücutta işlevini yapmadan önce, kana verilmek üzere folikül epiteli yoluyla geri alınmalıdır. Tiroit bezinin dakikadaki kan akımı, bez ağırlığının yaklaşık beş katı kadardır. Bu da, olasılıkla adrenal korteks hariç olmak üzere, vücudun diğer bölgelerindeki kan akımı kadar fazladır.

Tiroit bezinde ayrıca *kalsitonin* salgılayan *C hücreleri* vardır. Bu hormon, Bölüm 80'de tartışılan plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesine katkı sağlar.

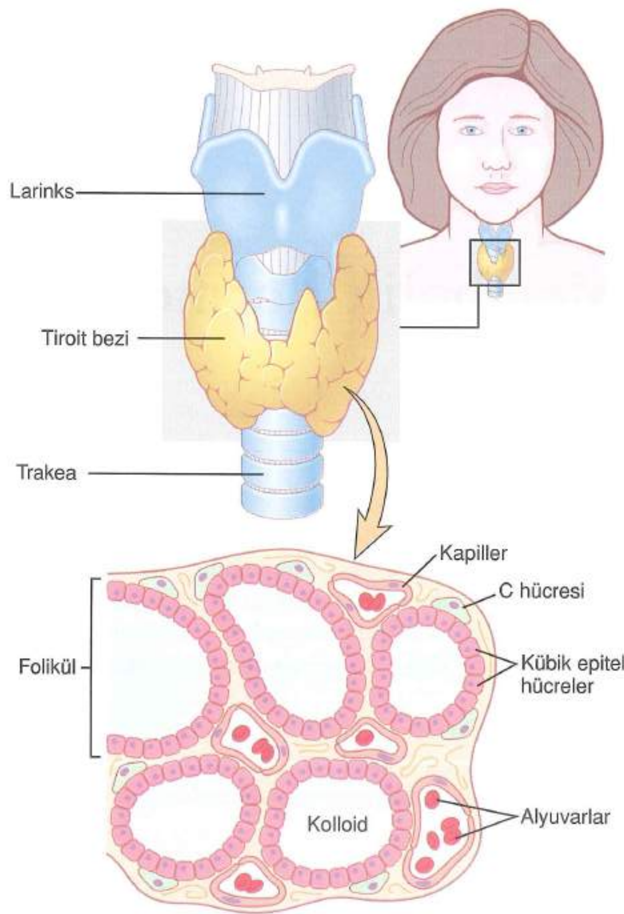
TİROKSİN YAPIMI İÇİN İYOT GEREKLİDİR

Tiroksinin normal miktarda oluşumu için, iyodür biçiminde, yaklaşık olarak her yıl 50 miligram veya haftada 1 mg iyot alınması gerekir. İyot yetersizliğini önlemek için genelde sofra tuzu, yaklaşık 100,000 birim sodyum klorüre bir birim sodyum iyodür katılarak iyotlanır.

Alınan İyodürlerin Akıbeti. Ağız yoluyla alınan iyodürler sindirim kanalından klorürle aynı şekilde kana emilir. Normalde, iyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, ancak yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroit bezi hücreleri tarafından dolaşım kanından alınıp, tiroit hormonlarının sentezinde kullanılır.

İYODÜR POMPASI—SODYUM-İYODÜR BİRLİKTE TAŞIYICISI (İYODÜR TUTULMASI)

Tiroit hormonlarının yapımındaki ilk aşama, **Şekil 77-2**'de gösterildiği gibi, iyodürlerin kandan tiroit bezi hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroit hücrelerinin bazal zarının, iyodürü hücre içine aktif olarak pompalayabilme özellikleri vardır. Bu, bir iyodür iyonu ile iki sodyum iyonunu bazolateral (plazma) zardan hücre içine taşıyan *sodyum-iyodür birlikte taşıyıcısı* (NIS) aktivitesi ile gerçekleştirilir. İyodürün konsantrasyon farkına zıt yönde taşınması için gereken enerji, sodyumu hücre dışına pompalayan, bu sayede düşük hücre içi sodyum konsantrasyonu oluşturan ve sodyumun hücre içine kolaylaştırılmış difüzyonu için bir fark oluşturan,



Şekil 77-1. Foliküllere tiroglobuinin salgılanmasını gösteren, tiroit bezine ait anatomik ve mikroskobik görünüm.

sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (ATPaz) pompasından gelir.

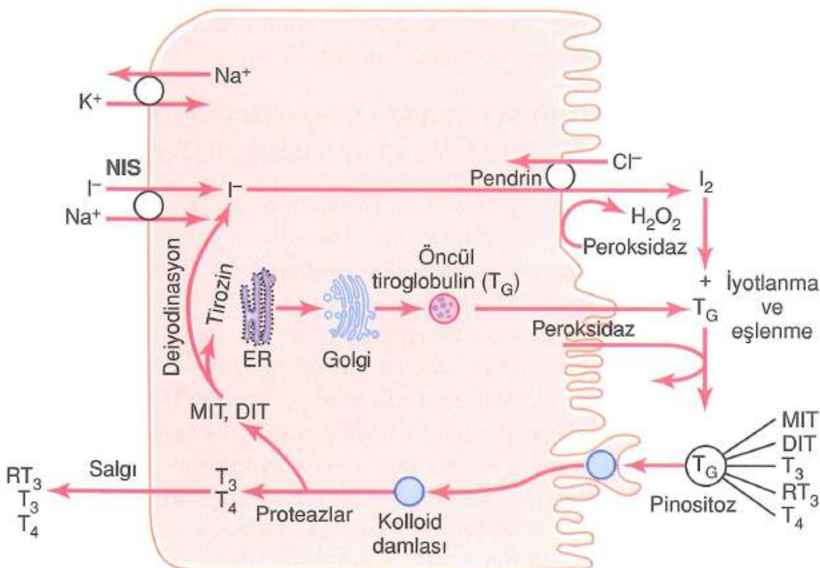
İyodürün hücrenin içinde yoğunlaşmasını sağlayan bu olay *iyodür tutulması* olarak adlandırılır. Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroit bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 kata kadar yükselebilir. Tiroidin iyodür tutma hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir. TSH, tiroit hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi büyük ölçüde azaltır.

İyodür, *pendrin* adı verilen klorür-iyodür iyonu zıt taşıyıcı molekülü tarafından, tiroit hücrelerinin apikal zarından folikül içine doğru taşınır. Ayrıca tiroidin epitel hücreleri, bir sonraki kısımda tartışılacağı gibi, iyodun bağlanacağı tirozin aminoasidini içeren tiroglobulini de folikül içine salgılar.

TİROGLOBULİN VE TİROKSİN İLE TRİİYODOTİRONİN OLUŞUMUNUN KİMYASI

Tiroit Hücrelerinde Tiroglobulin Oluşumu ve Salgılanması. Tiroit hücreleri, **Şekil 77-2**'de gösterildiği gibi, protein salgılayan tipik bez hücreleridir. Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı, *tiroglobulin* denilen, 335,000 molekül ağırlığında, büyük bir glikoprotein molekülünü sentezleyip folikül içine salgılar.

Her tiroglobulin molekülü yaklaşık 70 tirozin aminoasidi içerir. Bunlar tiroit hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddelerdir. Bu yüzden tiroit hormonları tiroglobulin molekülünün *içinde* oluşur. Yani tirozin aminoasitlerinden oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, hem yapımları sırasında ve hem de sonra



Şekil 77-2. İyodun taşınmasını, tiroksin ve triiyodotironinin oluşumunu ve tiroksinle triiyodotironinin kana serbestlemesini sağlayan tiroit bezi hücresel mekanizmaları. DİT, diiyodotirozin; ER, endoplazmik retikulum; I⁻, iyodür iyonu; I_2, iyot; MİT, monoiyodotirozin; NIS, sodyum-iyodür birlikte taşıyıcı; RT_3, ters triiyodotironin; T_3, triiyodotironin, T_4, tiroksin; T_G, tiroglobulin.

foliküler kolloidde depolanırken, tiroglobulin molekülünün parçası olarak kalırlar.

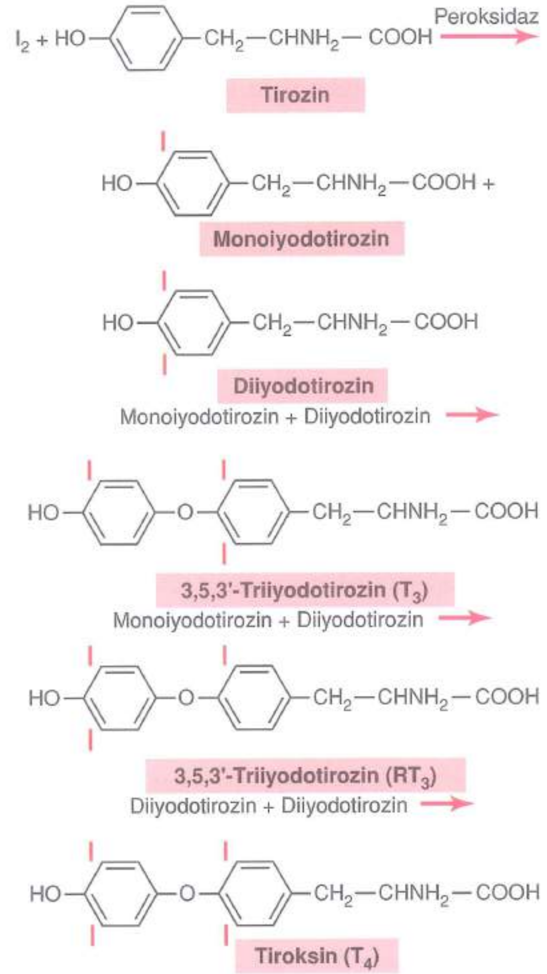
İyodür İyonunun Oksidasyonu. Tiroit hormonlarının oluşumu için gerekli ilk adım iyodür iyonlarının, *iyodunokside formu* olan ham iyota (I°) ya da I_3^- yapısına dönüşümüdür. Böylece doğrudan tirozin aminoasidiyle birleşebilir. İyodun bu oksidasyonu, iyodürleri okside etme kapasitesine sahip güçlü bir sistem olan, *peroksidaz* enzimi ve ona eşlik eden *hidrojen peroksitle* sağlanır. Peroksidaz ya hücrenin apikal zarına yerleşmiştir ya da ona bağlı olarak bulunur. Böylece, oksitlenmiş iyodun, tam olarak hücrede tiroglobulin molekülünün Golgi aygıtından çıkıp zardan geçerek depolanmış tiroit bezi kolloidine girdiği noktada bulunması sağlanır. Peroksidaz sistemi bloke edilirse veya hücrede kalıtsal yokluğu söz konusu ise, tiroit hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.

Tirozinin İyotlanması ve Tiroit Hormonlarının Yapımı-Tiroglobulinin "Organifikasyonu". İyodun tiroglobulin molekülüyle bağlanması, tiroglobulinin *organifikasyonu* olarak isimlendirilir. Moleküler halde bile okside iyot, doğrudan fakat yavaş olarak, tirozin aminoasidine bağlanacaktır. Bununla birlikte, tiroit hücrelerinde okside iyot, işlemin saniyeler ya da dakikalar içinde gerçekleşmesini sağlayan tiroit peroksidaz enzimi (**Şekil 77-2**) ile bağlantılıdır. Bu nedenle, tiroglobulin molekülü neredeyse Golgi aygıtından serbestlenir serbestlenmez ya da apikal hücre zarından foliküle salgılanır salgılanmaz, iyot tiroglobulin molekülü içindeki tirozin aminoasitlerinin yaklaşık altıda birine bağlanmış olur.

Şekil 77-3, tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamalarını ve sonunda iki önemli tiroit hormonu olan tiroksin ve triiyodotironinin oluşumunu göstermektedir. Tirozin önce *monoiyodotirozine*, daha sonra *diiyodotirozine* iyotlanır. Bundan sonraki birkaç dakika, saat ve hatta günler içinde giderek artan miktarda iyodotirozin molekülleri birbiriyle *eşleşir*.

Eşleşme reaksiyonunun ana hormonal ürünü, iki diiyodotirozin molekülünün birleşmesiyle oluşan *tiroksin* (T_4)molekülüdür; tiroksin daha sonra tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak durur. Bunun dışında bir molekül monoiyodotirozin, bir molekül diiyodotirozinle eşleşip depolanmış hormonun yaklaşık on beşte biri kadar olan *triiyodotironini* (T_3) oluşturabilir. Diiyodotirozin, mono-iyodotirozinle eşleşirse, az miktarda *ters ("reverse")* T_3(RT_3) oluşur. Ancak bu RT_3'ün insanlarda işlevsel anlamı yok gibi görünmektedir.

Tiroglobulinin Depolanması. Tiroit bezi endokrin bezler içinde büyük miktarlarda hormon depolama yeteneği açısından eşsizdir. Tiroit hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra, her bir tiroglobulin molekülü 30 kadar tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin



Şekil 77-3. Tiroksin ve Triiyodotironin yapımının kimyası.

molekülü bulundurur. Bu şekilde, tiroit hormonları vücudun normal tiroit hormon ihtiyacını 2-3 ay boyunca karşılamaya yetecek düzeyde foliküllerde depo edilir. Bu yüzden tiroit hormon sentezi durduğu zaman, yetersizliğe bağlı fizyolojik etkiler birkaç ay gözlenmez.

TİROKSİN VE TRİİYODOTİRONİNİN TİROİD BEZİNDEN SERBESTLENMESİ

Tiroglobulinin çoğu dolaşım kanına salıverilmez. Onun yerine, önce tiroksin ve triiyodotironin tiroglobulin molekülünden ayrılarak serbest hale gelir; daha sonra bu serbest hormonlar kana verilir. Bu olay şu şekilde gerçekleşir: Tiroit hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar uzatır. Bunlar tiroit hücresinin apeksinden içeri giren *pinositik veziküllerі* oluşturur. Daha sonra hücre sitoplazmasındaki *lizozomlar* bu veziküllerle birleşerek, kolloidle karışmış lizozomal sindirim enzimlerini içeren, sindirim veziküllerini

oluşturur. Bu enzimler arasında bulunan çeşitli *proteazlar* tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroksinle triiyodotironini serbestletirir. Bunlar daha sonra difüzyonla tiroit hücresinin tabanından onu çevreleyen kapillerlere geçer. Böylece tiroit hormonları kana serbestleşmiş olur.

Kolloiddeki bazı tiroglobulinler, hücrelerin luminal zarında yerleşmiş bir protein olan *megaline* bağlandıktan sonra *endositozla* tiroit hücresine girerler. Daha sonra megalin-tiroglobulin kompleksi *transsitozla* hücreyi kat ederek bazolateral zara taşınır. Burada megalinin bir kısmı tiroglobuline bağlı olarak kalır ve kapiller kana serbestler.

Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık dörtte üçü hiçbir zaman tiroit hormonu haline gelmez; monoiyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde kalır. Tiroglobulin molekülünün, tiroksin ve triiyodotironini serbestleştirmek üzere sindirimi sırasında, bu iyotlanmış tirozinler de tiroglobulin molekülünden ayrılır. Ancak, bunlar kana salgılanmazlar. Onun yerine bir *deiyodinaz enzimiyle* iyotları ayrılır ve bu iyotların hemen hemen hepsinin, ilave tiroit hormonu oluşturmak üzere bezin içinde yeniden kullanılması sağlanır. Deiyodinaz enziminin doğuştan yokluğunda, yeniden kullanım işleminin gerçekleşememesi nedeniyle birçok kişide iyot yetersizliği gelişir.

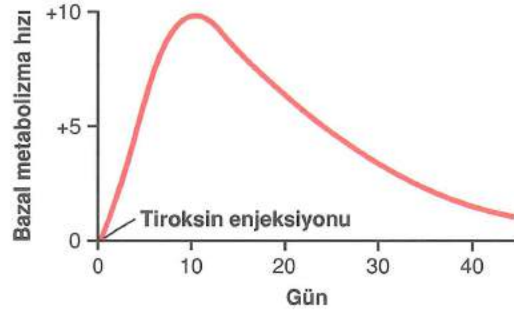
Günlük Tiroksin ve Triiyodotironinin Salgılanma Oranı. Tiroit bezinden serbestleyen tiroit hormonlarının normalde yaklaşık yüzde 93'ü tiroksin, yüzde 7'si triiyodotironindir. Fakat sonraki birkaç günde, tiroksinin yarısı ilave triiyodotironin oluşturmak üzere yavaşça deiyodine olur. Bu yüzden sonuçta dokuya ulaşan ve dokular tarafından kullanılan temel hormon, günde toplam olarak 35 mikrogram dolaylarında olmak üzere triiyodotironindir.

TİROKSİN VE TRİİYODOTİRONİNİN DOKULARA TAŞINMASI

Tiroksin ve Triiyodotironin Plazma Proteinlerine Bağlanır. Kana girince tiroksin ve triiyodotironinin yüzde 99'undan fazlası, karaciğerde yapılan çeşitli plazmaproteinleriyle hemen birleşir. Temel olarak *tiroksin-bağlayıcı globulin'e*, çok daha az olarak da *tiroksin-bağlayıcı prealbümin* ve *albümin'e* bağlanırlar.

Tiroksin ve Triiyodotironin Doku Hücrelerine Yavaş Şekilde Salıverilirler. Plazmadaki bağlayıcı proteinlerin tiroit hormonlarına ilgisi fazla olduğundan bu hormonlar—özellikle tiroksin—doku hücrelerine yavaş bir şekilde salıverilir. Kandaki tiroksinin yarısı yaklaşık 6 günde bir hücrelere salıverilirken, triiyodotironinin yarısı ilgisinin daha düşük olması nedeniyle, yaklaşık bir gün içinde hücrelere serbestleşir.

Doku hücrelerine girince bu hormonların her ikisi de, yine tiroksin triiyodotironinden daha kuvvetli olmak üzere, hücre içi proteinlerine bağlanır. Böylece, tiroit



Şekil 77-4. Tek yüksek bir doz tiroksin uygulamasının bazal metabolizma hızı üzerindeki uzamış etkisi.

hormonları yeniden, fakat bu kez hedef hücrelerde depolanır ve günler veya haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır.

Tiroit Hormonlarının Etkileri Yavaş Başlar Uzun Sürer. İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonundan sonra, 2-3 gün boyunca metabolizma hızında neredeyse hiç bir değişiklik gözlenmez ve bu durum tiroksin aktivitesi başlamadan önce *uzun* bir *latent* döneminin varlığını gösterir. **Şekil 77-4**'de görüldüğü gibi, aktivite bir kere başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek düzeyine ulaşır. Sonra yaklaşık 15 günlük bir yarı ömürle azalır. Aktivitenin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam eder.

Triiyodotironinin etkileri tiroksininkilerden yaklaşık dört kat hızlı oluşur. Latent dönemi 6-12 saat kadar kısadır ve en yüksek hücresel aktivite 2-3 gün içinde oluşur.

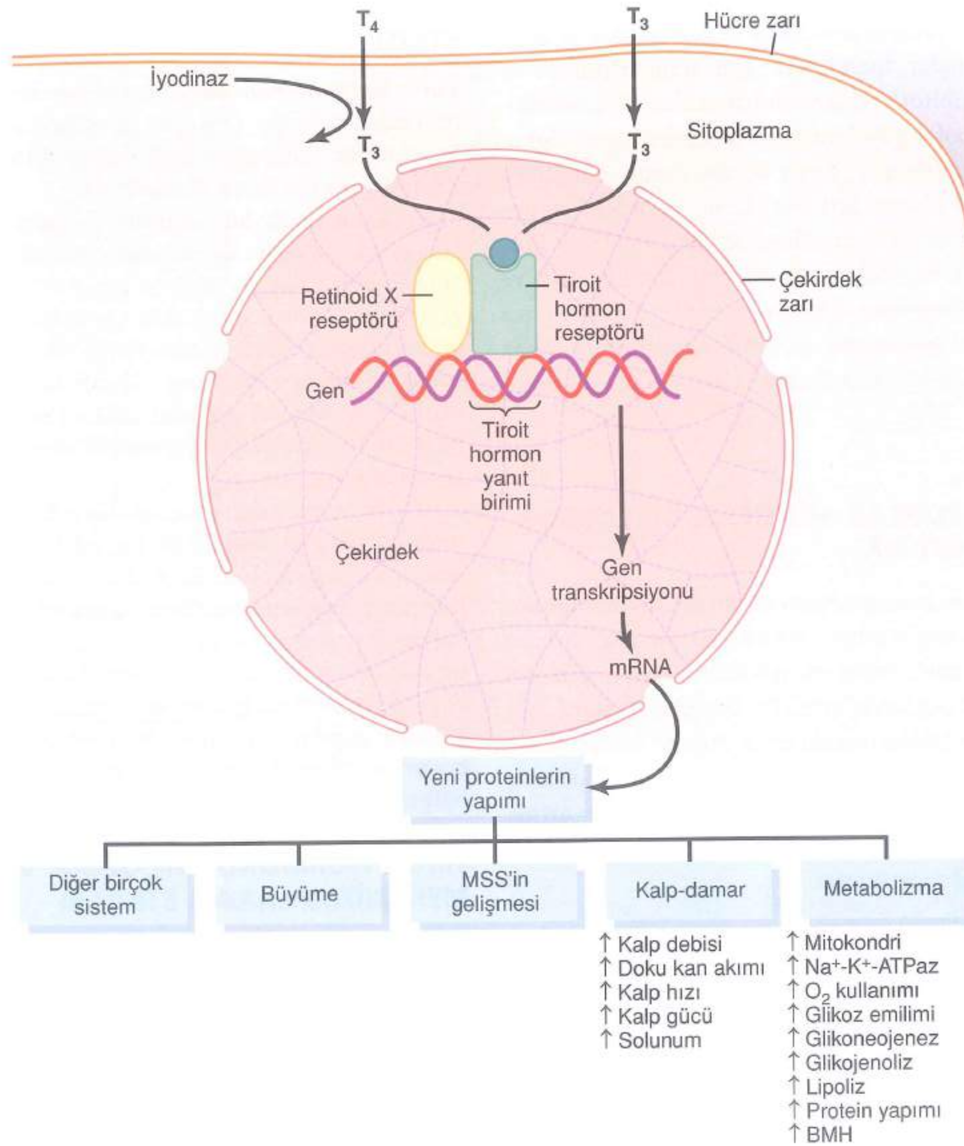
Bu hormonların etkilerinde bir gecikme dönemi olmasının ve etkilerinin uzun sürmesinin nedeni, olasılıkla bu hormonların plazma ve doku hücrelerinde proteinlerle bağlanması ve daha sonra yavaş salıverilmeleridir. Bununla birlikte, ilerideki tartışmalarda göreceğimiz gibi, gecikme döneminin bir kısmı da, bu hormonların hücrelerdeki etkilerini oluşturma şeklinden kaynaklanabilir.

TİROİT HORMONLARININ FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

TİROİT HORMONLARIÇOK SAYIDA GENİN TRANSKRİPSİYONUNU ARTIRIR

Tiroit hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu etkinleştirmektir (**Şekil 77-5**). Bu yüzden, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, büyük miktarlarda enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddeler sentezlenir. Bütün bunların net etkisi, tüm vücutta işlevsel aktivitede genel artıştır.

Tiroit Tarafından Salgılanan Tiroksinin Büyük Kısmı Triiyodotironine Dönüşür. Genlere etki ederek genetik transkripsiyonu artırmadan önce, neredeyse tiroksin



Şekil 77-5. Hedef hücrenin tiroit hormonu ile aktivasyonu. Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) hücre zarından adenozin trifosfata bağımlı taşıyıcı aracılı taşıma işlemi ile girer. T_4'ün çoğu, T_3 oluşturmak üzere deiyodine edilir. T_3 hormonu, genin tiroit hormon yanıt biriminde retinoid X reseptörüyle heterodimer şeklinde bağlı olan tiroit hormon reseptörüyle etkileşir. Bu olay protein yapımını sağlayan genlerin transkripsiyonunda (okunmasında) artış veya azalmaya neden olarak hücrede tiroit hormon yanıtını oluşturur. Tiroit hormonunun etkisi, birçok farklı sistemin hücrelerinde görülmektedir. BMH, bazal metabolizma hızı; MSS, merkezi sinir sistemi; mRNA, haberci ribonükleik asit; Na^+-K^+-ATPaz, sodyum-potasyum adenozin trifosfat.

moleküllerinin hepsinden, triiyodotironin oluşturmak üzere bir iyodür iyonu uzaklaştırılır. Hücre içi tiroit hormon reseptörlerinin, triiyodotironine ilgisi oldukça fazladır. Sonuçta, reseptörlere bağlanan tiroit hormon moleküllerinin yüzde 90'ından fazlası triiyodotironindir.

Tiroit Hormonları Çekirdek Reseptörlerini Aktive Eder. Tiroit hormon reseptörleri, ya DNA iplikçiklerine bağlı olarak ya da onların hemen yakınında bulunurlar. Genellikle tiroit hormon reseptörü, DNA üzerindeki özgül *tiroit hormon yanıt biriminde, retinoid X reseptörü* (RXR) ile bir heterodimer (benzemez ikili) oluşturur. Reseptörler tiroit hormonuyla bağlanınca aktif hale gelir ve transkripsiyon işlemini başlatır. Sonra çok sayıda farklı tipte haberci RNA oluşur. Bunu izleyen birkaç dakika ile saatler içinde, yüzlerce yeni hücre içi protein oluşturmak üzere sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleşir. Ancak bütün proteinler benzer oranlarda artmaz; bir kısmı hafifçe artarken, diğerleri en az altı kat kadar artar. Tiroit hormonlarının etkilerinin çoğunun, bu yeni proteinlerin diğer işlevlerine ve daha sonraki enzimatik etkilere bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Tiroit hormonlarının, gen transkripsiyonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, *gene bağlı olmayan (nongenomik)* hücresel etkileri de vardır. Örneğin, tiroit

hormonlarının bazı etkileri dakikalar içerisinde ortaya çıkar. Bu etkiler protein sentezindeki değişikliklerle açıklanamayacak kadar hızlıdır ve gen transkripsiyon ve translasyon inhibitörlerinden etkilenmezler. Bu çeşit etkileri kalp ve hipofiz gibi bazı dokularda, hatta yağ dokusunda da tanımlanmıştır. Tiroit hormonunun gene bağlı olmayan etkileri plazma zarı, sitoplazma ve belki de mitokondri gibi bazı hücre organellerinde gözlenir. Tiroit hormonlarının gene bağlı olmayan etkileri, iyon kanalları ve oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesini içerir ve ayrıca siklik adenozin monofosfat (cAMP) veya protein kinaz sinyal zinciri gibi hücreiçi ikincil habercilerin aktivasyonunu kapsar.

TİROİT HORMONLARI HÜCRESEL METABOLİK AKTİVİTEYİ ARTIRIR

Tiroit hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin yüzde 60-100'ü oranında artabilir. Besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eşzamanlı protein katabolizma hızında da artış gözlenir. Genç kişilerde büyüme hızı büyük oranda artma gösterir. Zihinsel işlevler uyarılır ve diğer endokrin bezlerin çoğunun aktivitesi artar.

Tiroit Hormonları Mitokondrilerin Sayısını ve Aktivitesini Artırır. Tiroksin veya triiyodotironin bir hayvana verildiği zaman, vücut hücrelerinin çoğunda mitokondrilerin sayısı ve büyüklüğü artar. Hatta hayvanın metabolizma hızındaki artışla hemen hemen doğru orantılı olarak, mitokondrilerin toplam yüzey alanı artar. Bu yüzden tiroksinin ana işlevlerinden biri, hücresel işlevlere enerji sağlamak için adenozintrifosfat (ATP) oluşum hızını artırmak amacıyla mitokondri sayı ve aktivitesini artırmaktır. Ancak mitokondrilerin sayı ve aktivitesindeki artış, hücrelerin aktivitesindeki artışın nedeni olabileceği gibi *sonucu* da olabilir.

Tiroit Hormonları Hücre Zarından İyonların Aktif Transportunu Artırır. Tiroit hormonlarına cevap olarak aktivitesi artan enzimlerden biri *Na^+-K^+-ATPaz'dır.* Aktivitedeki bu artış sonucu, sodyum ve potasyumun her ikisinin de bazı dokuların hücre zarlarından taşınması artar. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini artırdığından, tiroit hormonunun vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği öne sürülmektedir. Gerçekten de, tiroit hormonu ile hücrelerin birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir; bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır.

TİROİD HORMONUNUN BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİ

Tiroit hormonunun büyüme üzerine hem genel hem de özel etkileri vardır. Örneğin, tiroit hormonunun kurbağa larvalarının kurbağaya başkalaşımı için gerekli olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir.

İnsanda tiroit hormonunun büyüme üzerine etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroidisi olan çocuklarda büyüme hızı büyük ölçüde geri kalır. Hipertiroidisi olan çocuklarda ise, erken yaşlarda çocuğun oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığından ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve kişinin sonunda ulaşacağı erişkin boyu aslında kısalmıştır.

Tiroit hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişimini sağlamaktır. Eğer fetüs yeterli miktarda tiroit hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce, hem de doğumdan sonra beynin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve beyin normalden küçük olur. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde özel tiroit tedavisi yapılmazsa, tiroit bezi olmayan çocuk hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır. Bu konu, bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

TİROİT HORMONUNUN ÖZGÜL VÜCUT MEKANİZMALARINA ETKİLERİ

Karbonhidrat Metabolizmasının Uyarılması. Tiroit hormonu, hücreler tarafından hızlı glikoz tutulumunu, glikoliz ve glikoneogenezde artmayı, sindirim sisteminden emilim oranında artışı ve hatta karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerine ikincil ortaya çıkan insülin salgılanmasında artışı da içerecek şekilde, karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Olasılıkla bütün bu etkiler, tiroit hormonunun hücresel metabolik enzimlerin tümünde oluşturduğu artışın bir sonucudur.

Yağ Metabolizmasının Uyarılması. Temelde tiroit hormonunun etkisiyle yağ metabolizması hemen her yönüyle artar. Özellikle, lipitlerin yağdokusundan hızla mobilize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının herhangi bir doku elemanına kıyasla çok daha büyük oranda azalmasına yol açar. Lipitlerin yağ dokusundan mobilizasyonu plazma serbest yağ asidi düzeyini artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır.

Plazma ve Karaciğer Yağlarına Etkisi. Tiroit hormonunun *artışı*, serbest yağ asitlerini *artırmasına* rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını *azaltır*. Bunun aksine, tiroit salgısının *azalması*, plazma kolesterol, fosfolipit ve trigliserit düzeyinin büyük oranda *artmasına* ve sonuçta neredeyse daima karaciğerde

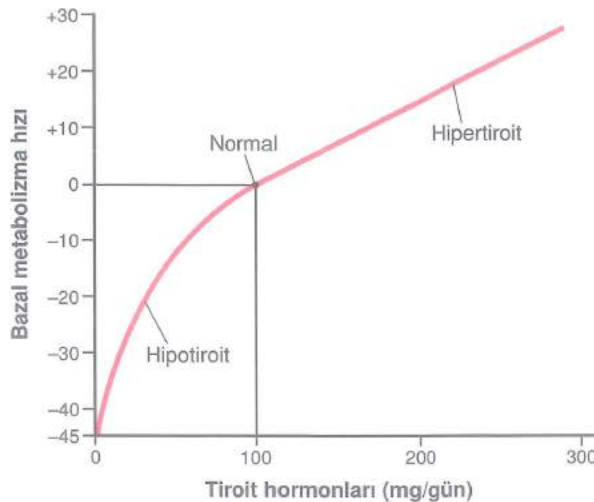
aşırı yağ depolanmasına da yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki büyük artış, Bölüm 69'da tartışıldığı gibi genellikle ileri derecede aterosklerozla birliktedir.

Tiroit hormonunun plazma kolesterol düzeyini azaltma mekanizmalarından birisi, kolesterolün safraya salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır. Kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, tiroit hormonu ile uyarılan karaciğer hücrelerindeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerin sayısının artırması, bunun sonucunda düşük yoğunluklu lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaştırılması ve sonunda bu lipoproteinlerdeki kolesterolün karaciğer hücreleri tarafından salgılanmasıdır.

Vitamin Gereksiniminin Artması. Tiroit hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroit hormonu vitamin gereksinimini de artırır. Bu nedenle tiroit hormonu aşırı salgılandığında, eş zamanlı alınan vitamin miktarı artırılmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir.

Bazal Metabolik Hızın Artması. Tiroit hormonu vücudun birçok hücresinde metabolizmayı artırdığından, aşırı miktarlardaki hormon, bazal metabolizma hızını bazen normalin yüzde 60-100'ü kadar artırır. Diğer taraftan, hiç tiroit hormonu üretilmediği zaman, bazal metabolizma hızı, hemen hemen normalin yarısına kadar düşer. **Şekil 77-6**, tiroit hormonunun günlük alımı ile bazal metabolizma hızı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bazal metabolizma hızının yüksek olması için aşırı miktarda hormona gereksinim vardır.

Vücut Ağırlığında Azalma. Tiroit hormon düzeyinin çok artması hemen daima vücut ağırlığını azaltır; hormon düzeyinin çok azalması ise neredeyse daima vücut ağırlığını artırır. Bununla birlikte bu etkiler her zaman oluşmaz; çünkü tiroit hormonu aynı zamanda iştahı da artırır ki bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri karşılayabilir.



Şekil 77-6. Tiroit hormonunun (T_4 ve T_3) günlük salgılanma hızı ile bazal metabolizma hızının yüzdesi arasındaki yaklaşık ilişki, normalle karşılaştırılarak.

Kan Akımı ve Kalp Debisinde Artma. Dokularda metabolizmanın artışı oksijenin normalden daha hızlı kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin normalden daha fazla miktarda serbestlemesine yol açar. Bu etkiler, birçok vücut dokusunda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı gereksiniminin artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının oranı artar. Kan akımındaki artışın bir sonucu olarak kalp debisi de artar ve hatta aşırı tiroit hormonun varlığında bazen normalin yüzde 60 ya da daha fazlasına çıkar. Şiddetli hipotiroidizmde ise debi, normalin yüzde 50'sine kadar düşer.

Kalp Hızında Artma. Tiroit hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Bu nedenle tiroit hormonunun kalbin uyarılabilirliğine direkt bir etkisi vardır ve bu da kalp hızını artırmaktadır. Bu etkinin özel bir önemi vardır; çünkü kalp hızı, klinisyenlerin bir hastada tiroit hormonunun aşırı veya yetersiz olup olmadığını saptamak için kullandıkları duyarlı fizik muayene bulgulardan birisidir.

Kalp Atım Gücünde Artma. Tiroit hormon yapımındaki artış sonucu artan enzimatik aktivite, tiroit hormon miktarı sadece hafifçe yüksek olduğunda kalp gücünü belirgin şekilde artırır. Bu, hafif ateş ve egzersiz sırasında görülen kalbin atım gücündeki artışla benzerlik gösterir. Bununla birlikte, tiroit hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein katabolizması nedeniyle kalp kasının kuvveti azalır. Gerçekten de bazı ağır tirotoksikozlu hastalar, kalp debisinin artması sonucu kalp yükündeki artış ve miyokart yetmezliğine ikincil gelişen kalp dekompansasyonu nedeniyle ölürler.

Normal Arteryel Basınç. Tiroit hormonu verildikten sonra *ortalama* arteryel basınç genellikle değişmez. Bununla birlikte, hipertiroidizmde kalp atımları arasında dokulardan geçen kan akımının artması nedeniyle, sistolik basıncın 10-15 mm Hg kadar yükselmesi ve diyastolik basıncın benzer bir miktarda düşmesiyle, nabız basıncı sıklıkla artar.

Solunumda Artma. Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını artıran bütün mekanizmaları uyarır.

Mide-Bağırsak Hareketlerinde Artma. Daha önce tartışıldığı gibi, iştah ve besin alımındaki artışa ek olarak,

tiroit hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını, hem de mide-bağırsak kanalının hareketlerini artırır. Bu nedenle, hipertiroidizm sıklıkla ishale neden olurken, tiroit hormonunun eksikliği kabızlığa yol açar.

Merkezi Sinir Sisteminde Uyarıcı Etkiler. Her ne kadar düşünce süreçleri ayrışmış olsa da, genel olarak tiroit hormonu beynin faaliyetlerini hızını artırır; tersine tiroit hormonunun eksikliği beynin faaliyetlerinin hızını azaltır. Hipertiroidili bir kişi aşırı sinirli gibidir ve kaygı, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilimleri olabilir.

Kas İşlevlerine Etkisi. Tiroit hormonunda hafif artış genellikle kasların cevabını güçlendirir. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğu zaman, aşırı protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir. Diğer taraftan, tiroit hormonunun eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşer.

Kas Tremoru. Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu Parkinson hastalığındaki gibi veya üşüyerek titremedeki gibi kaba bir tremor değildir; çünkü hızlı bir frekansla (saniyede 10-15 kere) oluşur. Tremor, uzatılmış parmakların üzerine bir kağıt koyup, kağıdın titreşim derecesi izlenerek kolayca görülebilir. Bu tremorun, kas tonusunu kontrol eden omurilik alanlarındaki nöronal sinapslarda artmış işlevselliğe bağlı olduğuna inanılmaktadır. Tremor, tiroit hormonunun merkezi sinir sistemi üzerindeki etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir.

Uykuya Etkisi. Tiroit hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle hipertiroidili kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroit hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Tersine, bazen günde 12-14 saatlik uykunun gözlendiği aşırı derecedeki uyku basması hissi (somnolans) ise hipotiroidizmin özelliğidir.

Diğer Endokrin Bezlere Etkisi. Tiroit hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır; ancak aynı zamanda dokuların hormonlara gereksinimini de artırır. Örneğin, tiroksin salgısının artması vücudun her yerinde glikoz metabolizmasını hızlandırır ve böylece pankreasın insülin salgılamasına olan ihtiyacın artmasına neden olur. Tiroit hormonu kemik yapımıyla ilgili birçok metabolik aktiviteyi de artırır ve bu nedenle paratiroit hormon gereksinimini de artırır. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu, ön hipofizden geribildirim mekanizmasıyla adrenokortikotropik hormon yapımında artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artışına yol açar.

Tiroit Hormonunun Cinsel İşlevlere Etkisi. Normal cinsel işlev için tiroit salgısının yaklaşık olarak normal düzeyde olması gerekir. Erkeklerde tiroit hormonu eksikliği libido kaybına yol açabilir. Diğer taraftan, hormonun aşırı fazlalığı bazen iktidarsızlığa yol açar.

Kadınlarda tiroit hormonunun eksikliği sıklıkla *menoraji* ve *polimenore'ye* neden olur; bunlar sırasıyla aşırı ve sık menstruel kanamayı ifade eder. Ancak bazı kadınlarda tiroit yetmezliğinin düzensiz adet görmeye ve hatta bazen *amenore'ye* yol açabilmesi şaşırtıcıdır.

Hipotiroidili bir kadında, erkekte olduğu gibi, libidonun çok azalmış olması da olasıdır. Hipertiroidili kadında kanamanın çok azalması anlamındaki *oligomenore'ye* sık rastlanması ve bazen amenoreyle sonuçlanması durumu daha da karışık hale getirir.

Tiroit hormonunun gonadlara etkisi özel bir işleve odaklanamaz. Bu etki olasılıkla, gonadlar üzerindeki doğrudan metabolik etkileri ve cinsel işlevleri kontrol eden ön hipofiz hormonları aracılığıyla ortaya çıkan uyarıcı ve baskılayıcı geribildirim etkilerinin ortaklaşa çalışmasının sonucudur.

TİROİT HORMON SALGISININ DÜZENLENMESİ

Vücutta, metabolik aktiviteyi normal düzeylerde sürdürmek için tiroit hormonunun her zaman uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için, hipotalamus ve ön hipofiz bezi, özel geribildirim mekanizmaları yoluyla, tiroit salgı hızını kontrol eder. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi açıklanabilir.

TSH (ÖN HİPOFİZ BEZİNDEN) TİROİT SALGISINI ARTIRIR

Tirotropin olarak da bilinen ve yaklaşık 28.000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olan TSH, bir ön hipofiz hormonudur. Bölüm 75'de de tartışılan bu hormon, tiroit bezinden tiroksin ve triiyodotironinin salgısını artırır. Tiroit bezindeki özgül etkileri aşağıdaki gibidir:

1. Foliküllerde daha önce depo edilmiş olan *tiroglobulinin proteolizinin artması* sonucu, tiroit hormonlarının kana serbestlemesi ve folikül maddesinin azalması,
2. Bez hücrelerinde "iyodür tutulma" hızını artıran *iyodür pompa aktivitesinin artması,* bazen hücre içi iyodür konsantrasyonunun hücre dışına oranının normalin sekiz katına kadar çıkması,

3. Tiroit hormonlarını oluşturmak üzere *tirozinin iyotlanmasının artması,*
4. *Tiroit hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitesinin artması,*
5. *Tiroit hücreleri sayısının artması* ve ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroit epitelinin folikül içine çok sayıda katlantı oluşturması.

Özet olarak, TSH tiroidin bez hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır.

TSH verildikten sonra oluşan en önemli ilk etki, 30 dakika içinde kana tiroksin ve triiyodotironin serbestleşmesine yol açan tiroglobulin proteolizinin başlamasıdır. Diğer etkilerin tam olarak gelişmesi için saatler, hatta günler veya haftalar gerekir.

TSH'nın Uyarıcı Etkisine Siklik Adenozin Monofosfat Aracılık Eder. TSH'nın tiroit hücreleri üzerindeki farklı etkilerinin çoğu hücredeki "ikinci haberci" cAMP sisteminin aktivasyonu sonucudur.

Bu aktivasyonda ilk olay, TSH'nin tiroit hücrelerinin bazal zar yüzeyindeki özgül TSH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu olay, zarda adenil siklazı aktive eder; o da hücre içinde cAMP oluşumunu artırır. Sonunda cAMP bir *ikinci haberci* olarak davranarak, hücrenin her tarafında çok sayıda fosforilasyona yol açan protein kinazı aktive eder. Sonuç, hem tiroidin hormon salgısında ani bir artış, hem de uzun sürede tiroidin kendi bez dokusunda büyümedir.

Bölüm 75'de tartışıldığı gibi, tiroit hücre aktivitesinin kontrolündeki bu yol, vücudun diğer birçok hedef dokusundaki cAMP'nin "ikinci haberci" işlevlerine benzemektedir.

TSH'NIN ÖN HİPOFİZDEN SALGILANMASI HİPOTALAMUSUN TİROTROPİN-SERBESTLEŞTİRİCİ HORMONU TARAFINDAN DÜZENLENİR

TSH'nın ön hipofizden salgılanması bir hipotalamus hormonu olan tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. Bölüm 75'de açıklandığı gibi, TRH, hipotalamusun medyan eminensindeki sinir uçlarından salgılanır ve sonra buradan hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır.

TRH *amid-piroglutamil-histidil-prolin-amid* yapısında bir tripeptitdir. TRH, ön hipofiz bez hücrelerini uyararak onların TSH salgısını artırır. Hipotalamustan ön hipofize giden portal sistem tıkandığı zaman ön hipofizden TSH salgı hızı büyük oranda azalır; fakat sıfıra kadar düşmez.

TRH'nın, ön hipofizin TSH salgılayan hücrelerinde TSH oluşturmasının moleküler mekanizmasında ilk adım, hipofiz hücrelerin zarında bulunan TRH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu, hipofiz hücreleri içerisindeki *fosfolipaz ikinci haberci sistemini aktive ederek* büyük miktarda fosfolipaz C oluşumuna yol açar. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçilgliserol dahil birçok ikinci haberci ürünün oluşumu izler ve sonunda TSH'nin salıverilmesi gerçekleşir.

Soğuk ve Diğer Sinirsel Uyarıların TRH ve TSH Salgısı Üzerine Etkisi. Hipotalamustan TRH salgı hızını ve buna bağlı olarak ön hipofizden TSH salgısını artırdığı en iyi bilinen uyarılardan biri, hayvanın soğuğa maruz kalmasıdır. Bu etki neredeyse kesin olarak hipotalamusun vücut sıcaklığını kontrol eden merkezlerinin uyarılması sonucu gerçekleşir. Sıçanların birkaç hafta şiddetli soğuğa maruz kalması, tiroit hormonunun serbestleşmesini bazen normalin yüzde 100'ünden fazla artırırken, bazal metabolizma hızını da yüzde 50 kadar artırabilir. Gerçekten de, kutup bölgelerine göç eden kişilerde bazal metabolizma hızının normalin yüzde 15-20 üstüne çıktığı bilinmektedir.

Çeşitli duygusal reaksiyonlar da TRH ve TSH serbestleşmesini etkileyerek dolaylı olarak tiroit hormonlarının salgılanmasını değiştirir. Sempatik sinir sistemini güçlü bir şekilde uyaran heyecan ve endişe gibi durumlar TSH salgısında akut bir azalmaya neden olur. Çünkü bu durumlar olasılıkla metabolik hızda ve vücut ısı üretiminde artışa yol açarak ısı kontrol merkezinde zıt bir etki oluşturmaktadır.

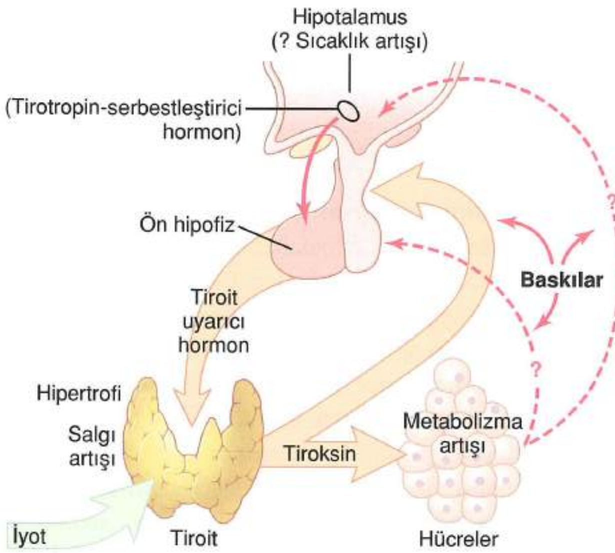
Hipofiz sapı kesildikten sonra ne bu duygusal etkilerin, ne de soğuğun etkisinin gözlenmemesi, bu her iki etkinin de hipotalamus aracılığıyla oluşturulduğunun göstergesidir.

ÖN HİPOFİZDEN TSH SALGISININ AZALMASINDA TİROİD HORMONUNUN GERİBİLDİRİM ETKİSİ

Vücut sıvılarında tiroit hormonunun artması, ön hipofizden TSH salgısını azaltır. Tiroit hormonunun salgı hızı normalin yaklaşık 1,75 katına yükseldiği zaman, TSH salgı hızı sıfıra düşer. Ön hipofiz hipotalamustan ayrıldığı zaman bile, bütün bu geribildirimin baskılayıcı etkisi neredeyse tamamen oluşmaya devam eder. Bu yüzden, **Şekil 77-7**'de görüldüğü gibi, artan tiroit hormonu olasılıkla TSH salgısını, esas olarak ön hipofiz bezine doğrudan etki ederek baskılamaktadır. Bu geribildirim mekanizmasının etkisi serbest tiroit hormonlarının vücut dolaşım sıvılarındaki düzeyini hemen hemen sabit tutmaktadır.

Tiroit Salgısını Baskılayan Antitiroit Maddeler

En iyi bilinen antitiroit ilaçlar *tiyosiyanat, propiltiyourasil* ve yüksek konsantrasyonlardaki *inorganik iyodürlerdir.* Bu ilaçların her birinin, tiroit salgısını engelleme mekanizması bir diğerinden farklıdır ve aşağıdaki gibi açıklanabilir.



Şekil 77-7. Tiroit salgısının düzenlenmesi.

Tiyosiyanat İyonları İyodür Tutulmasını Azaltır. İyodür iyonlarını tiroit hücrelerine pompalayan aynı aktif pompa, tiyosiyonat iyonlarını, perklorat iyonlarını ve nitrat iyonlarını da pompalayabilir. Bu nedenle, yeterince yüksek konsantrasyonda tiyosiyanat (veya diğer iyonlardan bir tanesinin) verilmesi, hücrelere iyodür taşınmasının yarışmalı baskılanmasına, yani iyodür tutulma mekanizmasının baskılanmasına yol açabilir.

Bez hücrelerine iyodür sağlanmasındaki azalma tiroglobulin oluşumunu durdurmaz; sadece oluşan tiroglobulinin iyotlanmasını ve böylece tiroit hormonlarının oluşmasını önler. Tiroit hormonlarının eksikliği ise ön hipofizden TSH salgısını artırır. Artmış TSH salgısı yeterli miktarlarda tiroit hormonlarını yapamayan tiroit bezinin daha fazla büyümesine yol açar. Bu nedenle, tiroit salgısını engellemek için tiyosiyanatlar ve diğer bazı iyonların kullanımı *guatr* diye adlandırılan tiroit bezinin fazlaca büyümesine neden olabilir.

Propiltiyourasil Tiroit Hormonu Oluşumunu Azaltır. Propiltiyourasil (metimazol ile karbimazol gibi diğer benzer maddeler de) iyodürlerden ve tirozinden tiroit hormonu oluşumunu engeller. Bunun mekanizması kısmen, tirozinin iyotlanması için gerekli peroksidaz enzim aktivitesinin engellenmesine, kısmen de tiroksin veya triiyodotironin oluşturmak üzere iyotlanmış iki tirozinin kenetlenmesinin engellenmesine bağlıdır.

Propiltiyourasil de, tiyosiyanat gibi, tiroglobulin oluşumunu engellemez. Bu yüzden tiroglobulinde tiroksin ve triiyodotironin yokluğu, ön hipofiz bezinden TSH salgısını artıran geribildirimin çok güçlenmesine neden olur. Bu da bez dokusunun gelişmesini uyarıp guatr oluşumuna yol açar.

Yüksek Konsantrasyonlardaki İyodürler Tiroit Bezinin Büyüklüğünü ve Aktivitesini Azaltır. Kanda iyodürler *yüksek konsantrasyonda* (normal plazma düzeyinin 100 katı kadar) bulunduğu zaman tiroit bezinin birçok aktivitesi azalır. Ancak çoğu kez sadece birkaç hafta süreyle azalmış olarak kalır. Etki, iyodür tutulma hızının ve böylece tiroit hormonu oluşturmak için tirozinin iyotlanma hızının azalmasıyla ortaya çıkar. Daha da önemlisi, yüksek iyodür konsantrasyonu nedeniyle tiroit bez hücreleri tarafından koloidin foliküllerden normal endositozu da engellenir. Bu olay depolanmış kolloidden tiroit hormonlarının salıverilmesindeki ilk adım olduğundan, tiroit hormonunun kana salgılanmasında neredeyse ani bir kesilme gerçekleşir.

Yüksek konsantrasyonlardaki iyodürler, diğer antitiroit ajanların çoğunun yol açtığı zıt etkilerin aksine, tiroit aktivitesinin bütün evrelerini azalttığından, tiroit bezini bir ölçüde küçültür ve özellikle kanlanmasını azaltır. Bu nedenle, tiroit bezinin cerrahi olarak çıkarılmasından 2-3 hafta önce, gerekli cerrahi işlemleri ve özellikle kanamayı azaltmak için hastalara sıklıkla iyodür verilir.

Tiroit Hastalıkları

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmin etkilerinin çoğu, daha önce tartışılan tiroit hormonunun fizyolojik etkilerinden kolayca anlaşılabilir. Ancak, hipertiroidizmin gelişmesine, tanısına ve tedavisine ilişkin bazı özgül etkilerden özellikle söz etmek gerekir.

Hipertiroidizmin Nedenleri (Toksik Guatr, Tirotoksikoz, Graves Hastalığı). Hipertiroidizmli hastaların çoğunda tiroit bezi normalin iki ila üç katına kadar büyür; çok fazla hiperplazi ile ve foliküller hücre dizisinin folikül içine doğru katlantılar oluşturmasıyla, hücrelerin sayısı büyük miktarda artabilir. Ayrıca her hücre kendi salgılama hızını da birkaç kat artırır. Radyoaktif iyot tutulmasıyla ilgili çalışmalar, bu hiperplastik bezlerin bazılarının normalin 5-15 katı kadar tiroit hormonu salgıladıklarını göstermiştir.

Hipertiroidizmin en yaygın formu olan *Graves hastalığı*, tiroit bezindeki TSH reseptörlerine karşı *tiroit uyarıcı immünoglobulinler* (TSI'ler) adı verilen antikorların oluştuğu otoimmün bir hastalıktır. Bu antikorlar, TSH'nin bağlandığı aynı zar reseptörlerine bağlanırlar ve hücrelerin cAMP sisteminde devamlı bir aktivasyon başlatırlar. Bu da hipertiroidizm gelişimiyle sonuçlanır. TSH'nin bir saatlik etki süresinin aksine, TSI antikorları tiroit bezini 12 saat kadar uzun bir süre uyarırlar. TSI'nın neden olduğu yüksek düzeydeki tiroit hormon salgısı ise ön hipofizden TSH oluşumunu baskılar. Bu nedenle, hemen hemen tüm Graves hastalarında TSH konsantrasyonları, artıştan daha çok, normale göre (neredeyse sıklıkla sıfıra kadar) azalmıştır.

Hipertiroidizme neden olan antikorlar neredeyse kesin olarak tiroit dokusuna karşı oluşan otoimmünite sonucunda gelişirler. Olasılıkla kişinin hayatının herhangi bir döneminde tiroit hücrelerinden aşırı miktarda tiroit hücre antijeni serbestleşmiş ve bu da tiroit bezinin kendisine karşı antikorların oluşumuna yol açmıştır.

Tiroid Adenomu. Hipertiroidizm bazen tiroit dokusunda gelişen ve büyük miktarlarda tiroit hormonu salgılayan bölgesel bir adenom (bir tümör) nedeniyle oluşur. Bu, daha sık görülen hipertiroidizm tipinden farklıdır ve

genellikle herhangi bir otoimmün hastalık ile ilgili değildir. Adenom büyük miktarlarda tiroit hormonu salgılamaya devam ettiği sürece, tiroit bezinin geri kalan kısmının salgı işlevi neredeyse tamamen baskılanır. Çünkü adenom tarafından salgılanan tiroit hormonu, hipofiz bezinde TSH yapımını baskılar.

Hipertiroidizmin Belirtileri

Daha önce tartışılan tiroit hormonlarının fizyolojisi dikkate alındığında, hipertiroidizm belirtilerinin neler olabileceği açıktır. Bunlar başlıca, (1) yüksek düzeyde uyarılabilirlik, (2) sıcaklığa tahammülsüzlük, (3) terlemenin artması, (4) az ya da çok kilo kaybı, (bazen 45 kilograma kadar) (5) değişik derecelerde ishal, (6) kas zayıflığı, (7) sinirlilik veya diğer psişik bozukluklar, (8) aşırı yorgunluk fakat uyuyamama ve (9) ellerde tremordur.

Ekzoftalmi. Hipertiroidizmli hastaların çoğunda **Şekil 77-8**'de gösterildiği gibi, göz küreleri değişik derecelerde ileri doğru çıkar. Bu duruma *ekzoftalmi* denir. Hipertiroidizmli hastaların yaklaşık üçte birinde önemli derecede ekzoftalmi oluşur ve bazen gözün öne çıkışı o kadar ileri derece de olur ki, optik siniri gerip görme yeteneğini bozacak dereceye ulaşır. Çok daha sıklıkta, kişi gözünü kırptığında veya uyuduğunda göz kapakları kapanmadığı için gözleri zedelenir. Sonuçta gözlerin epitel yüzeyi kurur, tahriş olur ve sıklıkla enfekte olur. Bu da korneada ülser gelişmesine yol açar.

Gözlerin öne çıkmasının nedeni orbita arkasındaki dokuların ödemle şişmesi ve ekstraoküler kaslardaki dejeneratif değişikliklerdir. Hastaların çoğunun kanında göz kaslarıyla etkileşen immünoglobulinler bulunur. Ayrıca TSI miktarı yüksek olan hastalarda bu immünoglobulinlerin konsantrasyonu da en yüksek düzeydedir. Bu nedenle, ekzoftalminin de hipertiroidizm gibi, otoimmün bir olay olduğunu düşündürecek birçok neden vardır. Hipertiroidizm tedavi edildiğinde genellikle ekzoftalmi de büyük ölçüde geriler.



Şekil 77-8. Ekzoftalmik hipertiroidizmli bir hasta. Gözlerin fırlamasına ve üst göz kapaklarının geri çekilmesine dikkat ediniz. Bu hastanın bazal metabolizma hızı + 40'dır. *(Dr. Leonard Posey'in izniyle.)*

Hipertiroidizm İçin Tanı Testleri. Genel bir hipertiroidizm olgusu için en doğru tanı testi, uygun radyoimmün ölçüm yöntemleri kullanarak, plazmada "serbest" tiroksin (ve bazen triiyodotironin) miktarının doğrudan ölçülmesidir.

Kullanılan diğer bazı testler ise şunlardır:

1. Ağır hipertiroidizmde bazal metabolizma hızı genellikle +30 ile +60'a kadar yükselir.
2. Plazmadaki TSH miktarı radyoimmün ölçüm ile belirlenir. Tirotoksikozun sık görülen tipinde, ön hipofizin TSH salgısı dolaşımda bulunan büyük miktarlardaki tiroksin ve triiyodotironin tarafından o kadar baskılanır ki plazmada hemen hemen hiç TSH bulunmaz.
3. TSI miktarı radyoimmün yöntem ile ölçülür. Tirotoksikozda sıklıkla yüksek, tiroit adenomunda ise düşüktür.

Hipertiroidizmde Tedavi. Hipertiroidizm için en doğrudan tedavi tiroit bezinin büyük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bezin cerrahi olarak çıkarılması için, genellikle ameliyattan önce hastanın hazırlanması istenir. Bu hazırlık, hastanın bazal metabolizma hızı normale dönene kadar, genellikle birkaç hafta propiltiyourasil verilerek yapılır. Daha sonra ameliyattan önceki 1-2 hafta yüksek miktarda iyodür verilerek bezin küçülmesi ve kanlanmasının azalması sağlanır. Çağdaş yöntemlerin gelişmesinden önce, cerrahi girişim nedeniyle ölüm oranı 25'te 1 kadarken, ameliyat öncesi bu işlemlerin uygulanmasıyla oran 1000'de birden aza düşürülmüştür.

Hiperplastik Tiroit Bezinin Radyoaktif İyotla Tedavisi. Enjekte edilen iyodür dozunun yüzde 80 ila 90'ı enjeksiyondan sonraki bir gün içinde hiperplastik toksik tiroit bezi tarafından alınır. Enjekte edilen iyot radyoaktif ise, bu radyoaktif iyot tiroit bezi salgı hücrelerinin çoğunu tahrip edebilir. Hastaya genellikle 5 miliküri radyoaktif iyot verilir ve durumu birkaç hafta sonra yeniden değerlendirilir. Hasta hala hipertiroit ise, tiroit normale dönene kadar ilave dozlar uygulanır.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizmin etkileri genellikle hipertiroidizmin tersidir. Ancak burada hipotiroidizme özgü bazı fizyolojik mekanizmalar söz konusudur. Hipertiroidizm gibi hipotiroidizm de olasılıkla tiroit bezine karşı gelişen bir otoimmünite *(Hashimoto hastalığı)* ile başlatılır. Ancak bu immünite uyarıcı olmaktan çok tahrip edicidir. Hastaların çoğunun tiroit bezinde, önce otoimmün "tiroidit" yani tiroit inflamasyonu oluşur. Bu, bezin giderek bozulmasına ve sonunda fibrozisine yol açar. Bu da tiroit hormonu salgısının azalmasına veya durmasına neden olur. Aşağıdaki bölümde açıklandığı gibi, *tiroit guatrı* denilen ve sıklıkla

tiroit bezlerinde büyümeyle beraber seyreden, diğer birçok hipotiroidi tipi de vardır.

Besinsel İyodür Eksikliğine Bağlı Endemik Kolloid Guatr. "Guatr" deyimi tiroit bezinin çok büyümesi anlamına gelir. İyot metabolizması tartışılırken belirtildiği gibi, yeterli miktarda tiroit hormonu oluşması için *her yıl* yaklaşık 50 miligram iyot almak gerekir. Dünyanın bazı bölgelerinde özellikle İsviçre Alpleri, And'lar ve A.B.D.'nin Büyük Göller Bölgesindeki toprakta yiyeceklere bu kadar az miktarı sağlayacak düzeyde bile iyot yoktur. Bu nedenle, iyotlanmış sofra tuzu kullanımından önce bu bölgelerde yaşayan birçok kişide *endemik guatr* diye adlandırılan aşırı büyük tiroit bezinin oluştuğu görülürdü.

Büyük endemik guatrların gelişme mekanizması şöyledir: İyot yokluğu hem tiroksin hem de triiyodotironin yapımını engeller. Sonuç olarak ön hipofizde TSH yapımını baskılayacak hormon olmaması, ön hipofizden aşırı miktarda TSH salgılanmasına yol açar. TSH da tiroit hücrelerinin, foliküllere çok büyük miktarlarda tiroglobulin kolloidi salgılamasına neden olur ve bez gittikçe büyür. Fakat iyot yokluğu nedeniyle, tiroglobulin molekülünde tiroksin ve triiyodotironin oluşamaz. Bu yüzden ön hipofizden TSH yapımı baskılanamaz. Foliküller aşırı boyutlara ulaşır ve tiroit bezi normalin 10 ile 20 katı kadar büyüyebilir.

İdiyopatik Nontoksik Kolloid Guatr. İyot yetersizliği olmayan kişilerde de endemik kolloid guatrdakine benzer şekilde tiroit bezleri büyüyebilir. Bu guatrlı bezler normal miktarda tiroit hormonu salgılayabilir; ancak daha sık olarak, endemik guatrda olduğu gibi hormon salgısı baskılanmıştır.

İdiyopatik kolloid guatrlı hastalarda tiroit bezinin büyümesinin esas nedeni bilinmemektedir; ancak bu hastaların çoğu hafif tiroidit belirtileri gösterirler. Bu nedenle, tiroiditin hafif hipotiroidi oluşturduğu ve bunun da TSH salgısını artırdığı ve bezin inflamasyonsuz kısımlarında ilerleyici büyümeye yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu düşünce bu bezlerin neden genellikle nodüler olduğunu, yani bazı kısımları büyürken diğer kısımlarının tiroidit nedeniyle haraplandığını açıklayabilir.

Kolloid guatrlı bazı kişilerin tiroit bezinde, tiroit hormonlarının oluşumu için gerekli enzim sisteminde bir bozukluk vardır. Bu bozukluklar arasında sıklıkla rastlananlar şunlardır:

1. *İyodür tutulma mekanizmasının yetersizliği,* bu nedenle tiroit hücrelerine yeterince iyot pompalanamaması,
2. *Peroksidaz sisteminin yetersizliği,* buna bağlı olarak iyodürlerin iyoda okside edilememesi,
3. *Tiroglobulin molekülünde iyotlanmış tirozinlerin kenetlenmesinin yetersizliği,* bu nedenle tiroit hormonlarının son haline dönüşememesi,
4. *Deiyodinaz enziminin yetersizliği,* buna bağlı olarak tiroit hormonlarını oluşturmak üzere kenetlenmemiş iyotlu tirozinlerden, iyodun (bu iyodun yaklaşık üçte ikisidir) geri kazanımının olamaması ve böylece iyot eksikliğinin gelişmesi.

Son olarak, bazı besinler propiltiyourasil tipinde antitiroit etkiye sahip *guatrojenik maddeleri* içerirler ve böylece tiroit bezinin TSH uyarısı ile büyümesine yol açar. Bu tip guatrojenik maddeler özellikle bazı şalgam ve lahana türlerinde bulunur.

Hipotiroidizmin Fizyolojik Özellikleri. Tiroidit, endemik kolloid guatr, idiyopatik kolloid guatr, radyasyon ile tiroit bezinin haraplanması veya tiroit bezinin cerrahi olarak çıkarılması gibi nedenlerden hangisi ile oluşursa oluşsun hipotiroidizmin fizyolojik etkileri aynıdır. Bunların arasında yorgunluk ve günde 12 ila 14 saat uyuma ile görülen aşırı uyku hali, ileri derecede kas güçsüzlüğü, kalp atım hızının yavaşlaması, kalp debisinin azalması, kan hacminin azalması, bazen kilo artışı, kabızlık, zihinsel yavaşlık, saç büyümesinin yavaşlaması ve derinin pullanması şeklinde ortaya çıkan vücudun birçok trofik işlevinin yetersizliği, kurbağanınkine benzeyen boğuk bir ses oluşumu ve ağır olgularda *miksödem* diye adlandırılan tüm vücutta ödemli bir görünümün oluşması gibi etkiler vardır.

Miksödem. Miksödem tiroit hormon işlevinin neredeyse hiç olmadığı hastalarda gelişir. **Şekil 77-9**, böyle bir hastada göz altı torbalanmalarını ve yüzün şişmesini göstermektedir. Miksödemde, açıklanamayan nedenlerle, proteine bağlı kondroitin sülfat ve hiyalüronik asit miktarının çok artışı, interstisyel alanlarda aşırı miktarda doku jeli



Şekil 77-9. Miksödemli bir hasta. *(Dr. Herbert Langford'un izniyle.)*

oluşumuna ve dolayısı ile toplam interstisyel sıvı miktarının artmasına yol açar. Aşırı sıvı, jel yapısı nedeniyle oldukça hareketsizdir ve oluşan ödem çukur yapmayan tiptedir.

Hipotiroidizmde Ateroskleroz. Daha önce belirtildiği gibi, tiroit hormonunun yokluğu, yağ ve kolesterol metabolizmasındaki değişiklik ve karaciğerden safrayla uzaklaştırılan kolesterolün azalması nedeniyle, kan kolesterol miktarını artırır. Kan kolesterolünün artışı, genellikle aterosklerozda artışla ilişkilidir. Bu nedenle, hipotiroidili hastaların birçoğunda, özellikle miksödemli olanlarda, ateroskleroz gelişir. Bu da sonuçta periferik damar hastalığına, sağırlığa ve erken ölüme neden olan koroner arter hastalığına yol açar.

Hipotiroidizmde Tanı Testleri. Daha önce hipertiroidizm tanısı için tanımlanan testler hipotiroidizmde ters yönde sonuç verirler. Kandaki serbest tiroksin düşüktür. Miksödemde bazal metabolizma hızı -30 ila -50 arasındadır. Bir test dozunda TRH verildiğinde, ön hipofizden salgılanan TSH genellikle çok artar (ön hipofizin TRH'ya karşı duyarsız olduğu nadir hipotiroidizm olguları hariç).

Hipotiroidizmin Tedavisi. **Şekil 77-4**, tiroksinin bazal metabolizma hızına etkisini ve bu etkinin normalde bir aydan daha uzun süreli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, günde bir veya daha fazla tiroksin tabletinin ağız yoluyla alınması ile vücutta tiroit hormon aktivitesinin sabit bir düzeyde tutulması kolaylıkla sağlanır. Ayrıca hipotiroidizmli hastanın uygun şekilde tedavisi o kadar başarı sağlar ki, önceden miksödemi olan hastaların bile 50 yıldan uzun süren tedaviyle 90'lı yaşlara kadar yaşaması söz konusu olabilir.

Kretinizm

Kretinizm; fetal hayat, bebeklik veya çocukluk dönemindeki aşırı hipotiroidizm sonucu gelişir. Bu hastalık özellikle büyümede yetersizlik ve zihinsel gerilik ile tanımlanır. Tiroit bezinin doğumsal yokluğu (konjenital kretinizm), tiroit bezinde genetik bir bozukluk nedeniyle yeterli tiroit hormonu yapılamaması veya diyette iyot yokluğu nedeniyle (endemik kretenizm) ortaya çıkar.

Tiroit bezi olmayan bir yeni doğanın, doğum öncesinde anneden geçen bir miktar (ancak genellikle yetersiz) tiroit hormonu nedeniyle, görünüm ve işlevleri normal olabilir. Ancak doğumdan birkaç hafta sonra, yeni doğanın hareketleri yavaşlar ve hem fiziksel hem de zihinsel gelişim çok geri kalır. Kretinizmli yenidoğana herhangi bir zamanda yapılan uygun iyodür veya tiroksin tedavisi fiziksel büyümesini normale döndürülebilir; ancak kretinizm doğumdan sonraki birkaç hafta içinde tedavi edilmezse zihinsel gelişim kalıcı olarak geri kalır. Bunun nedeni, normal zihinsel gelişimin doğumdan sonraki bu kritik döneminde, merkezi sinir sistemi nöronlarının büyüme, dallanma ve miyelinleşmesinin geri kalmasıdır.

Kretinizmli çocukta tipik olarak iskeletin büyümesi, yumuşak dokunun büyümesinden çok daha fazla baskılanır. Bu orantısız büyümenin sonucu olarak yumuşak dokular aşırı büyüyormuş gibi olur ve kretinizmli çocuklar şişman, tıknaz, kısa boylu bir görünüm kazanır. Bazen dil, iskelet büyümesine kıyasla o kadar büyük hale gelir ki yutkunma ve nefes almayı engeller. Bu durum da bazen bebeğin tipik bir gırtlaktan solumasına ve hatta boğulmasına neden olabilir.

Kaynaklar

Bianco AC: Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. Endocrinology 152:3306, 2011.

Brent GA: Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 358:2594, 2008.

Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.

Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142, 2012.

Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. Med Clin North Am 96:257, 2012.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 80:1083, 2000.

Franklyn JA, Boelaert K: Thyrotoxicosis. Lancet 379:1155, 2012.

Grais IM, Sowers JR: Thyroid and the heart. Am J Med 127:691, 2014.

Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism. Lancet 373:1930, 2009.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.

Kogai T, Brent GA: The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacol Ther 135:355, 2012.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 97:326, 2012.

Ross DS: Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 364:542, 2011.

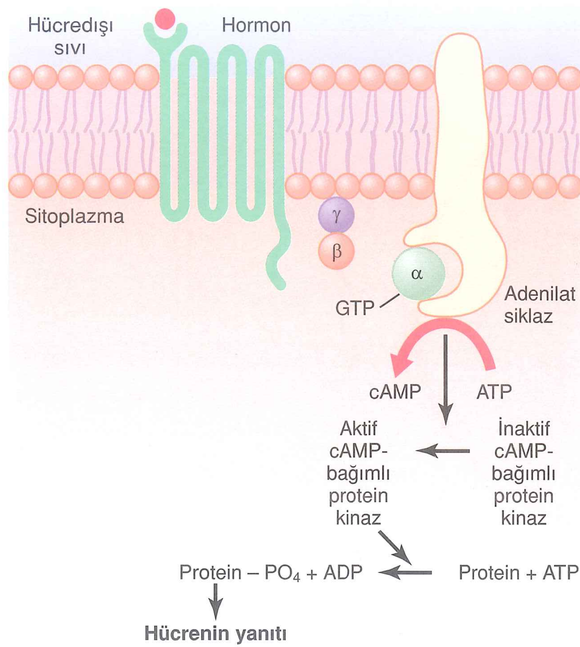
Sinha RA, Singh BK, Yen PM: Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. Trends Endocrinol Metab 25: 538, 2014.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev 82:473, 2002.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.

Zimmermann MB: Iodine deficiency. Endocr Rev 30:376, 2009.



Şekil 75-7. Birçok hormonun hücre işlevleri üzerindeki kontrolünü gerçekleştirdiği siklik adenozin monofosfat (cAMP) mekanizması. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat.

Bu hormonlar reseptörlerine bağlandıklarında reseptör bir G *proteini* ile etkileşir. Eğer G proteini adenil siklaz-cAMP sistemini uyarırsa, stimülatör G proteini olduğunu belirtmek üzere G_s *proteini* adı verilir. Zara bağlı bir enzim olan adenil siklaz G_s proteini ile uyarıldığında, hücre içinde küçük bir miktar sitoplazmik *adenozin trifosfat* (ATP)'ın cAMP'ye dönüşümü katalizlenir. cAMP de, hücredeki özel proteinleri fosforile eden *cAMP-bağımlı protein kinaz'ı* aktive eder; böylece hücrenin hormona yanıtına neden olan biyokimyasal reaksiyonlar başlar.

Hücre içinde cAMP'nin oluşması, genellikle *bir dizi enzim'i* aktive eder. Yani, birinci enzim aktifleştiğinde ikinci bir enzimi, o da üçüncüsünü aktive eder ve böylece devam eder. Bu mekanizmanın önemi, aktifleşmiş az sayıdaki adenil siklaz molekülünün zarda hemen bir sonraki enzimin çok sayıdaki molekülünü, onun da daha çok sayıda üçüncü enzim molekülünü aktifleştirmesi ve bu olayın devam etmesidir. Bu yolla, hücre yüzeyine etki eden çok az miktarda hormon bile tüm hücrede güçlü bir aktivasyon dizisini başlatabilir.

Eğer bir hormonun reseptörlerine bağlanması, inhibitör bir G proteiniyle (G_i proteini) etkileşmeye neden olursa adenil siklaz baskılanır; cAMP oluşumu azalır ve sonuçta hücrede baskılayıcı bir etkiye yol açar. Böylece bir hormon, reseptörünün stimülatör veya inhibitör G proteiniyle etkileşmesine göre cAMP miktarını ve

Tablo 75-4 Fosfolipaz C ikinci Haberci Sistemini Kullanan Hormonlar

Anjiyotensin II (damar düz kası)
Katekolaminler (α reseptörleri)
Gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)
Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon (GHRH)
Paratiroit hormon (PTH)
Oksitosin
Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH)
Vazopresin (VI reseptörü, damar düz kası)

hücredeki anahtar proteinlerin fosforilasyonunu azaltabilir veya artırabilir.

Her bir hedef hücrede cAMP'deki azalma veya artmaya bağlı olarak ortaya çıkan özgül etki, hücre içindeki olaylara bağlıdır. Örneğin, bazı hücrelerde bir tip enzim bulunurken, diğer hücrelerde başka enzimler bulunur. Bu nedenle, farklı hedef hücrelerde farklı işlevler ortaya çıkar. Bunlar, kas kasılmasına veya gevşemesine yol açan özgül hücre içi kimyasalların yapımının başlatılması, hücrede salgılamanın başlatılması ve hücre geçirgenliğinin değiştirilmesi olabilir.

Sonuç olarak, bir tiroit hücresi cAMP ile uyarıldığında, metabolik hormonlar olan tiroksin ve triiyodotironin oluşurken, aynı cAMP adrenokortikal hücrede steroit hormonların salgılanmasını uyarır. cAMP'nin böbrek tübül epitel hücrelerindeki etkisi ise, bu hücrelerin suya geçirgenliğini artırmasıdır.

İkinci Haberci Sistemi Olarak Hücre Zarı Fosfolipitleri

Bazı hormonlar, reseptörlerin iç uzantılarına bağlı olan *fosfolipaz C* enzimini harekete geçiren transmembran reseptörleri aktive ederler (**Tablo 75-4**). Bu enzim de hücre zarındaki bazı fosfolipitlerin özellikle *fosfatidilinozitol bifosfat* (PIP)'ın iki ayrı ikinci haberci ürüne, *inozitol trifosfat* (IP_3) ve *diaçilgliserol* (DAG)'e parçalanmasını katalizler. IP_3, mitokondri ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarını serbestleştirir ve kalsiyum iyonları da düz kas kasılması, hücrelerin salgı işlevinde değişiklikler gibi kendi ikinci haberci etkilerini başlatır.

Diğer lipit ikinci haberci DAG, *protein kinaz C* (PKC) enzimini aktive eder. PKC de hücre yanıtına yol açan çok sayıda proteinin fosforilasyonunu sağlar (**Şekil 75-8**). Bu etkilerin yanı sıra DAG'ın lipit bölümünü oluşturan ve *prostaglandinler* ve diğer bölgesel hormonların ön maddesi olan *araşidonik asit* de tüm vücuttaki dokularda çok sayıda etkiye yol açar.

Kalsiyum-Kalmodulin İkinci Haberci Sistemi

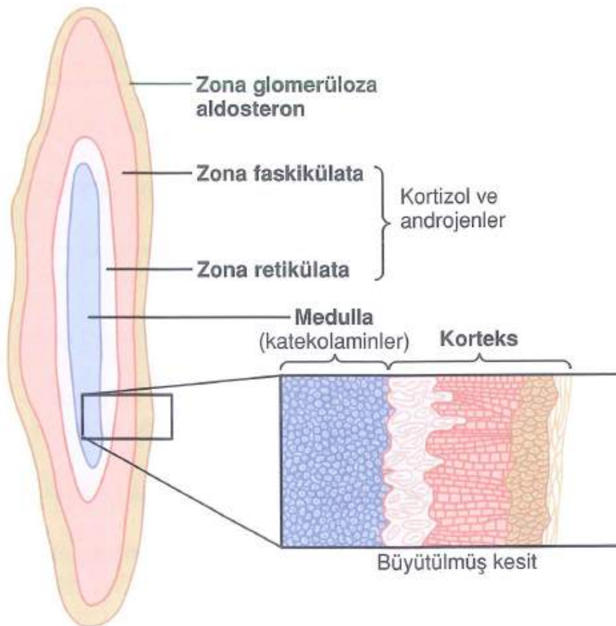
Kalsiyum iyonlarının hücrelere girmesine cevap olarak diğer bir ikinci haberci sistem çalışmaya başlar. Kalsiyumun girişi, (1) zar potansiyelindeki, kalsiyum kanallarını açan değişiklikler ile veya (2) zar reseptörleriyle etkileşerek

BÖLÜM 78

Adrenokortikal Hormonlar

Her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olan *böbreküstü bezleri (adrenal bezler)* her iki böbreğin üst kutbunda yerleşmişlerdir. Şekil 78-1'de görüldüğü gibi, böbreküstü bezi iki farklı bölümden oluşmuştur: *Böbreküstü bezi medullası (adrenal medulla)* ve *böbreküstü bezi korteksi (adrenal korteks)*. Bezin merkezinde yer alan ve % 20'sini oluşturan medulla, işlevsel olarak sempatik sinir sistemi ile uyarıya yanıt olarak *adrenalin* ve *noradrenalin* hormonlarını salgılar. Bu hormonlar tüm vücutta sempatik sinirlerin doğrudan uyarılmasında ortaya çıkan etkilere neden olur. Bu hormonlar ve etkileri Bölüm 61'de sempatik sinir sistemiyle ilişkili olarak ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Adrenal korteks, *kortikosteroidler* olarak adlandırılan tamamen farklı bir grup hormon salgılar. Bu hormonların hepsi steroid kolesterolden sentezlenir ve benzer kimyasal formüle sahiptir. Bununla birlikte, molekül yapılarındaki küçük farklılıklar birçok farklı ve çok önemli işlevleri gerçekleştirmelerini sağlar.



Şekil 78-1. Böbreküstü bezi korteksinin farklı bölgelerinden adrenokortikal hormonların ve medulladan katekolaminlerin salgılanması.

KORTİKOSTEROİDLER: MİNERALOKORTİKOİDLER, GLUKOKORTİKOİLER VE ANDROJENLER

Adrenal korteksten iki önemli adrenokortikal hormon salgılanır: *mineralokortikoidler* ve *glukokortikoidler*. Bunlara ek olarak, az miktarda seks hormonları, özellikle *androjenik hormonlar* salgılanır ve bunlar vücutta erkek seks hormonu olan testosterona benzer etkilere neden olurlar. Normal koşullarda önem taşımamalarına rağmen, böbreküstü bezi korteksinin bazı anormalliklerinde aşırı miktarlarda salgılanarak (bölümde daha sonra tartışılacak) erkekleştirici etkilere neden olabilirler.

Mineralokortikoidler, hücredışı sıvıların elektrolitlerini ("mineralleri") -özellikle sodyum ve potasyumu- etkilemeleri nedeniyle bu ismi alırlar. *Glukokortikoidler* ise, kan glikoz konsantrasyonunu artırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeniyle bu ismi alırlar. Ayrıca protein ve yağ metabolizmasındaki etkileri, vücut işlevi açısından karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri kadar önem taşır.

Böbreküstü bezi korteksinden 30'dan fazla steroid izole edilmiştir ancak sadece ikisi insan vücudunun normal endokrin işlevi açısından olağanüstü önemdedir: en temel mineralokortikoid olan *aldosteron* ve temel glukokortikoid olan *kortizol*.

ADRENOKORTİKAL HORMONLARIN SENTEZ VE SALGILANMASI

ADRENAL KORTEKS ÜÇ FARKLI TABAKAYA SAHİPTİR

Şekil 78-1 böbreküstü bezi korteksinin oldukça farklı üç tabakadan oluştuğunu göstermektedir:

1. *Zona glomerüloza:* Kapsülün hemen altında yer alıp adrenal korteksin yaklaşık olarak yüzde 15'ini oluşturur. Bu hücreler adrenal bezde aldosteron salgılayan tek hücre grubudur, çünkü aldosteron sentezi için gerekli olan *aldosteron sentaz* enzimi içerirler. Bu hücrelerin salgıları esas olarak hücredışı sıvıdaki *anjiyotensin II* ve *potasyum*

konsantrasyonları tarafından kontrol edilir. Her ikisi de aldosteron salgılanmasını uyarır.

2. *Zona fasikülata:* Ortada ve en geniş tabaka olup adrenal korteksin yaklaşık yüzde 75'ini oluşturur. Bu tabakadan glukokortikoidler olan *kortizol* ve *kortikosteronun* yanı sıra az miktarda *adrenal androjenler* ve *östrojenler* salgılanır. Bu hücrelerin salgıları büyük ölçüde *adrenokortikotropik hormon* (ACTH) aracılığı ile hipotalamus-hipofiz aksı tarafından kontrol edilir.
3. *Zona retikülaris:* Korteksin derin tabakası olup adrenal androjenler olan *dehidroepiandrosteron* ve *androstenedion* ile az miktarda östrojen ve bazı glukokortikoidleri salgılar. Bu hücrelerin salgısı da ACTH tarafından kontrol edilir. Ancak, kontrolde hipofizden salgılanan *kortikal androjen-uyarıcı hormon* gibi diğer faktörler de rol oynar. Adrenal androjen yapımını kontrol eden mekanizmalar, glukokortikoidler ve mineralokortikoidler kadar iyi anlaşılamamıştır.

Aldosteron ve kortizol salgısı birbirinden bağımsız mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Aldosteron salgısını artıran anjiyotensin II gibi faktörler zona glomerülozada hipertrofiye yol açarken, diğer iki bölgeyi etkilemezler. Benzer şekilde, ACTH gibi kortizol ve adrenal androjen salgısını artıran faktörler, zona fasikülata ve zona retikülariste hipertrofiye neden olurken, zona glomerülozaya çok az etki ederler.

Adrenokortikal Hormonlar Kolesterolden Türeyen Steroidlerdir. Adrenal korteksten salgılananlar dahil insandaki steroid hormonların tümü kolesterolden sentezlenir. Adrenal korteks hücreleri, asetattan az miktarda kolesterol sentez edebilmelerine rağmen, steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Yüksek miktarda kolesterol içeren LDL'ler plazmadan interstisyel sıvıya sızarlar ve adrenokortikal hücre zarlarındaki *kaplı çukurlar* adı verilen yapılarda yer alan özgül reseptörlere bağlanırlar. Bu yapılar daha sonra *endositoz* ile hücreiçine alınırlar ve lizozomlarla kaynaşan vezikülleri oluştururlar. Bu olayın sonucunda adrenal steroid hormonların sentezinde kullanılan kolesterol serbestleşir.

Kolesterolün adrenal hücrelere taşınması geribildirim mekanizmalarıyla düzenlenmektedir. Örneğin, adrenal steroid sentezini uyaran ACTH, adrenokortikal hücrelerdeki LDL reseptörlerinin sayısını ve LDL'den kolesterol serbestlemesini sağlayan enzimlerin aktivitesini artırır.

Hücreye giren kolesterol, mitokondriye gider ve burada *kolesterol desmolaz* enzimi ile *pregnenolon'a.* parçalanır. Bu olay adrenal steroidlerin oluşumundaki hız kısıtlayıcı basamaktır (**Şekil 78-2**). Adrenal korteksin tüm tabakalarında, bu ilk basamak aldosteron ve kortizol salgısını kontrol eden farklı faktörler tarafından uyarılır. Örneğin kortizol salgısını uyaran ACTH ve aldosteron salgısını uyaran anjiyotensin II, kolesterolün pregnenolona dönüşümünü artırırlar.

Adrenal Steroidlerin Sentez Yolları. **Şekil 78-2** adrenal korteksin önemli steroid ürünleri olan aldosteron, kortizol ve androjenlerin oluşumundaki başlıca aşamaları göstermektedir. Temelde tüm bu aşamalar hücrenin *mitokondri* ve *endoplazmik retikulum* organellerinde gerçekleşir. Bu aşamaların bir kısmı bu organellerin birinde, bir kısmı da diğerinde ortaya çıkar. Her bir aşama özgül bir enzim sistemiyle katalize edilir. Şemada yer alan tek bir enzimin değişikliği bile çok farklı tiplerde ve oranlarda hormonların yapılmasına neden olabilir. Örneğin, bu yoldaki enzimlerden sadece birinin aktivitesindeki değişiklik, aşırı derecede erkekleştirici seks hormonlarının veya normal koşullarda kanda bulunmayan diğer steroid bileşiklerin oluşumuna neden olabilir.

Şekil 78-2, en önemli mineralokortikoid olan aldosteron ile en önemli glukokortikoid olan kortizolun kimyasal formüllerini göstermektedir. Kortizolun 3 no'lu karbonunda keto-oksijen bulunurken 11 ve 21 no'lu karbonları hidroksillenir. Mineralokortikoid olan aldosteronun, 18 no'lu karbonuna oksijen atomu bağlanmıştır.

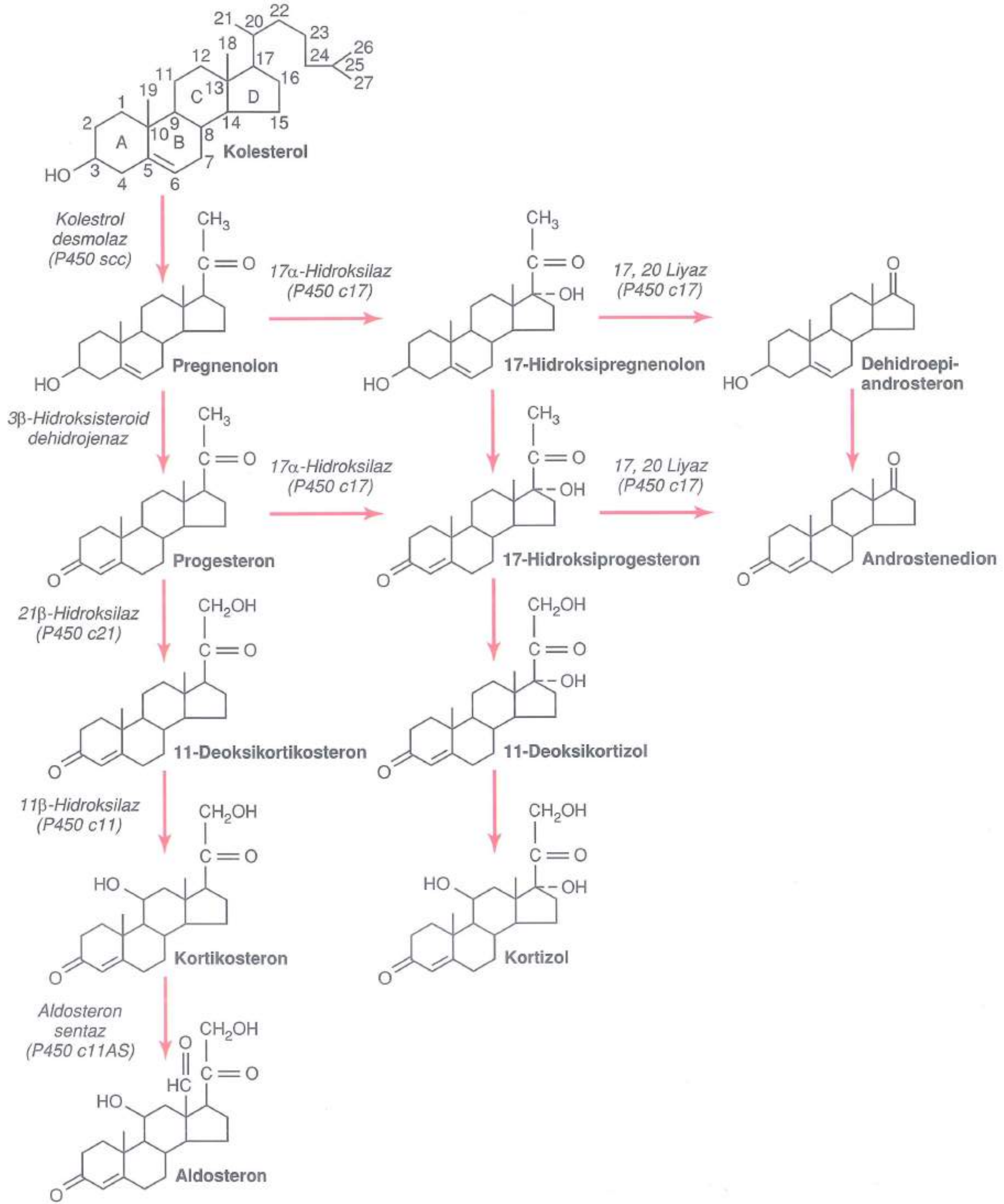
Aldosteron ve kortizolun yanı sıra mineralokortikoid ve glukokortikoid aktivitelerin birine veya her ikisine sahip diğer steroidler de az miktarlarda böbreküstü bezi korteksinden salgılanır. Ayrıca, normalde adrenal kortekste yapılmayan birçok güçlü steroid hormon sentezlenmiştir ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Sentetik olanlar dahil önemli kortikosteroid hormonlar **Tablo 78-1**'de özetlendiği gibi şunlardır:

Mineralokortikoidler

- Aldosteron (çok güçlü, mineralokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 90'ından sorumlu)
- Deoksikortikosteron (aldosteronun otuzda biri kadar güçlü ancak çok az miktarda salgılanır)
- Kortikosteron (hafif mineralokortikoid aktiviteye sahip)
- 9α-Florokortizol (sentetik, aldosterondan hafifçe daha güçlü)
- Kortizol (mineralokortikoid aktivitesi çok az ancak fazla miktarda salgılanır)
- Kortizon (hafif mineralokortikoid aktiviteye sahip)

Glukokortikoidler

- Kortizol (çok güçlü, glukokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 95'inden sorumlu)
- Kortikosteron (toplam glukokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 4'ünden sorumlu ancak kortizola göre daha az güçlü)
- Kortizon (sentetik, hemen hemen kortizol kadar güçlü)
- Prednizon (sentetik, kortizoldan 4 kat daha güçlü)
- Metilprednizon (sentetik, kortizolden 5 kat daha güçlü)
- Deksametazon (sentetik, kortizolden 30 kat daha güçlü)



Şekil 78-2. Steroid hormonların adrenal korteksteki sentez basamakları. Enzimler yatık harflerle gösterilmiştir.

Bu listede bulunan hormonların *bir kısmının hem* glukokortikoid hem de mineralokortikoid aktiviteye sahip olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Özellikle kortizolun bir dereceye kadar mineralokortikoid aktiviteye sahip olması önemlidir. Çünkü kortizolun aşırı salındığı bazı sendromlar, güçlü glukokortikoid etkilerle birlikte önemli miktarda mineralokortikoid etkilere neden olurlar.

Mineralokortikoid aktivitesi hemen hemen hiç bulunmayan sentetik hormon deksametazon oldukça fazla glukokortikoid aktiviteye sahiptir ve özellikle özgül glukokortikoid aktivitenin uyarılmasında önemli bir ilaçtır.

Adrenokortikal Hormonlar Plazma Proteinlerine Bağlanır. Plazmada kortizolun yaklaşık yüzde 90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Bunlar özellikle, *kortizol-bağlayan globülin* veya *transkortin* olarak bilinen bir globülin ve daha az miktarda da albümindir. Plazma proteinlerine yüksek derecede bağlı olması nedeniyle, kortizolun plazmadan uzaklaştırılması yavaştır. Bu nedenle kortizol 60-90

Table 78-1 Erişkinde Adrenal Steroid Hormonlar; Sentetik Steroidler ve Onların Göreceli Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Etkileri

Steroidler	Ortalama Plazma Konsantrasyonu (serbest ve bağlı, µg/100 ml)	Ortalama Salgılanan Miktar (mg/24 saat)	Glikokokortikoid Etkileri	Mineralokortikoid Etkileri
Adrenal steroidler				
Kortizol	12	15	1.0	1.0
Kortikosteron	0.4	3	0.3	15.0
Aldosteron	0.006	0.15	0.3	3000
Deoksikortikosteron	0.006	0.2	0.2	100
Dehidroepiandrosteron	175	20	—	—
Sentetik Steroidler				
Kortizon	—	—	0.7	0.5
Prednizolon	—	—	4	0.8
Metilprednizon	—	—	5	—
Deksametazon	—	—	30	—
9α-florokortizol	—	—	10	125

Steroidlerin glikokortikoid ve mineralokortikoid aktiviteleri, kortizol 1,0 alınarak göreceli olarak verilmiştir.

dakikalık nispeten uzun bir yarı ömre sahiptir. Diğer taraftan, dolaşımdaki aldosteronun sadece yüzde 60'ı plazma proteinleri ile birleşir. Yaklaşık yüzde 40'ı serbest şekildedir. Bunun sonucu olarak aldosteronun yarı ömrü 20 dakika kadar olup nispeten kısadır. Bu hormonların bağlı ve serbest şekillerinin her ikisi de hücredışı sıvıda taşınır.

Adrenal steroidlerin plazma proteinlerine bağlı olması, serbest hormon konsantrasyonlarındaki olası dalgalanmaları (kısa süreli stres sırasında kortizol ve ACTH'ın dönemsel salgılanmasında olduğu gibi) azaltıcı bir etki gösterir. Bu depo işlevi adrenal hormonların vücut genelinde eşit bir şekilde dağılmalarına da yardımcı olur.

Adrenokortikal Hormonlar Karaciğerde Metabolize Olur. Adrenal steroidler başlıca karaciğerde yıkılır ve özellikle *glukuronik aside* ve daha az ölçüde sülfatlara konjüge olurlar. Bu maddeler etkin değildir ve mineralokortikoid veya glukokortikoid etkinlikleri yoktur. Bu konjüge maddelerin yaklaşık yüzde 25'i safrayla ve daha sonra dışkıyla atılır. Kalan yüzde 75'i dolaşıma katılır ancak plazma proteinlerine bağlanmazlar ve plazmada ileri derecede çözünür durumdadırlar. Bu nedenle, kolayca böbreklerden filtre edilir ve idrarla atılır. Karaciğer hastalıklarında adrenokortikal hormonların inaktivasyon hızı ileri derecede bozulur ve böbrek hastalıklarında inaktif konjugatların atılmaları azalır.

Aldosteronun kanda normal konsantrasyonu yaklaşık 100 ml'de 6 nanogram (bir gramın altı milyarda biri) ve salgılanma hızı 150 µg/gün (0,15 mg/gün)'dür. Aldosteronun kan konsantrasyonu besinle alınan sodyum ve potasyum dahil birçok faktörle oldukça etkilenir.

Kanda kortizol konsantrasyonu ortalama 12 µg /100 dl ve salgılanma hızı ortalama 15-20 mg/gün'dür. Bununla birlikte kortizolun kandaki konsantrasyonu ve salgılanma hızı gün boyunca dalgalanma gösterir. Daha ilerde tartışılacağı üzere günün erken saatlerinde artar ve akşam saatlerinde azalır.

MİNERALOKORDİKOİDLERİN İŞLEVLERİ-ALDOSTERON

Mineralokortikoid Yetersizliği, Böbreklerden Aşırı Miktarda Sodyum Klorür Kaybına ve Hiperkalemiye Yol Açar. Böbreküstü bezi korteks salgısının toplam kaybı, yoğun tuz tedavisi veya mineralokortikoid enjeksiyonu yapılmazsa genellikle 3 gün ile 2 hafta içerisinde ölüme neden olur.

Mineralokortikoidlerin yokluğunda, hücredışı sıvıda potasyum konsantrasyonu belirgin derecede artarken sodyum ve klorür vücuttan kaybedilir ve toplam hücredışı sıvı hacmi ile kan hacmi oldukça azalır. Kısa sürede kalp debisi azalır; ölümle sonuçlanan şok benzeri bir durum gelişir. Bu olayların tümü aldosteron veya diğer bazı mineralokortikoidlerin verilmesiyle önlenebilir. Bu nedenle, mineralokortikoidler böbreküstü bezi korteks hormonlarının akut "hayat kurtarıcı" bölümünü oluştururlar. Glukokortikoidler, daha ileride tartışılacağı gibi, fiziksel ve mental "stresin" zararlı etkilerine karşı koymada aynı ölçüde gereklidir.

Aldosteron, Adrenalden Salgılanan Başlıca Mineralokortikoiddir. İnsanlarda, adrenokortikal salgılardaki mineralokortikoid aktivitenin hemen hemen yüzde 90'ını aldosteron sağlar. Korteksten salgılanan başlıca glukokortikoid olan kortizol da anlamlı mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Aldosteronun mineralokortikoid aktivitesi kortizoldan yaklaşık olarak 3000 kat fazladır, fakat kortizolun plazma konsantrasyonu aldosteronunkinin hemen hemen 2000 katıdır.

Kortizol, mineralokortikoid reseptörlerine de yüksek afiniteyle bağlanır. Bununla birlikte böbrek epitel hücreleri kortizolu kortizona çeviren 11β-hidroksisteroid

dehidrogenaz tip 2 (11β-HSD2) enzimine de sahiptir. Kortizonun, mineralokortikoid reseptörlerine istekli bağlanmaması nedeniyle kortizol normal koşullarda belirgin mineralokortikoid etki göstermez. 11β-HSD2'nin, kortizolün mineralokortikoid reseptörlerini aktive etmesi üzerine baskılayıcı etki gösteren hücreiçi redoks (redüksiyon ve oksidasyon) durumunu etkilediğini gösteren kanıtlar da vardır. Ancak genetik olarak 11β-HSD2 aktivitesi eksik hastalarda kortizol hemen hemen tam mineralokortikoid aktiviteye sahip olabilir. Bu duruma *görünür mineralokortikoid fazlalığı sendromu* (GMF) denir çünkü hasta, plazma aldosteron düzeyi çok düşük olanlar dışında, aldosteron salgısı fazla olan hastalar gibi bazı fizyopatolojik değişiklikler gösterir. Glisiretinik asit içeren meyan kökünün büyük miktarda alınması da 11β-HSD2 aktivitesini engellemesiyle GMF'ye neden olur.

ALDOSTERONUN BÖBREĞE VE DOLAŞIMA ETKİLERİ

Aldosteron Böbreklerden Sodyum Geriemilimini ve Potasyum Salgılanmasını Artırır. Bölüm 28'den hatırlanacağı gibi, aldosteron tübül epitel hücrelerinden özellikle *toplayıcı tübüldeki esas hücrelerde* ve daha az ölçüde distal tübül ve toplayıcı kanalda sodyum emilimini artırırken eşzamanlı olarak potasyum atılmasını artırır. Böylece, aldosteron, hücredışı sıvıda sodyumun korunmasına neden olurken, potasyumun idrarla atılmasını artırır.

Plazmada aldosteronun yüksek konsantrasyonda bulunması, geçici olarak idrarla sodyum kaybını günde sadece birkaç miliekivalan olacak kadar ileri derecede azaltabilir. Aynı zamanda idrarla potasyum kaybı geçici olarak birkaç kat artar. Böylece plazmadaki yüksek aldosteronun net etkisi, hücredışı sıvıda potasyumu azaltırken toplam sodyum miktarını artırmaktır.

Tersine aldosteron salgısının yokluğu, vücuttaki tüm sodyumun onda biri ile beşte birine eşit miktarda idrarla günde 10-20 gram sodyumun geçici kaybına neden olabilir. Aynı zamanda, potasyum da hücredışı sıvıda güçlü bir şekilde korunur.

Aşırı Aldosteron Hücredışı Sıvı Hacmini ve Arteryel Basıncı Artırır; Plazma Sodyum Konsantrasyonuna Çok Az Etki Gösterir. Aldosteron böbreklerden sodyumun atılma hızını azaltmada güçlü bir etkiye sahip olmasına rağmen, hücredışı sıvının sodyum konsantrasyonunda sadece birkaç miliekivalan artışa neden olur. Bunun nedeni, sodyumun tübüllerden geriemilimi sırasında eşzamanlı olarak eşit miktarda suyun da ozmotik olarak geriemilmesidir. Ayrıca, hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonundaki küçük artışlar susamayı uyarır ve su alımını artırır ve böbreklerin distal tübülleri ve toplayıcı kanallarından su emilimini artıran antidiüretik hormon salınımını artırır. Böylece hücredışı sıvı hacmi, sodyum konsantrasyonu hemen hemen hiç değişmeksizin, sadece tutulan sodyum kadar artar.

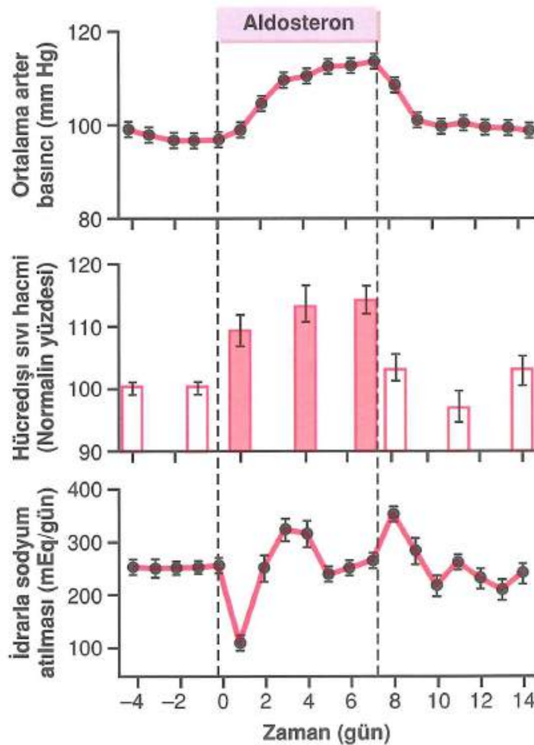
Aldosteron vücudun en güçlü sodyum tutucu hormonlarından biri olmakla birlikte, yüksek miktarda aldosteron salgılanması sodyum birikiminde geçici bir etkiye yol açar. Aldosterona bağlı olarak hücredışı sıvı hacminde bir veya iki günden fazla süren artma, Bölüm 19'da açıklandığı gibi arteryel basınçta artışa neden olur. Arteryel basınçta artma su ve tuzun böbrekler tarafından atılmasını ileri derece artırır. Bu olaya *basınç diürezi* ve *basınç natriürezi* denir. Böylece, hücredışı sıvı hacmi normalin yüzde 5-15 üstüne çıktığında, arteryel basınç da 15-25 mm Hg artar ve bu kan basıncındaki artış, aldosteron fazlalığına rağmen tuz ve suyun böbreklerden atılmasını normale döndürür (**Şekil 78-3**).

Basınç natriürezinin ve diürezinin bir sonucu olarak böbreklerden tuz ve suyun atılmasının normale dönmesine *aldosterondan kaçma* denir. Daha sonra, vücudun tuz ve su kazanma hızı sıfır olur. Aldosteron fazlalığı devam etmesine rağmen su ve tuz alımı ile böbreklerden su ve tuz atılması arasında denge sağlanır. Ancak bu arada fazla aldosterona maruz kaldığı sürece kişide hipertansiyon gelişir.

Tersine, aldosteron salgısı sıfır olduğu zaman idrarla büyük miktarlarda tuz kaybedilir ve böylece sadece hücredışı sıvıda sodyum klorür miktarı azalmakla kalmaz, aynı zamanda hücredışı sıvı hacmi de azalır. Sonuçta şiddetli hücredışı sıvı kaybı ve kan hacminde azalma *dolaşım şokuna* yol açar. Tedaviye başlanmazsa böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasının aniden durmasını izleyen birkaç gün içinde ölüm meydana gelir.

Aşırı Miktarda Aldosteron Hipokalemiye ve Kas Zayıflığına Neden Olur; Aldosteronun İleri Derecede Azalması Hiperkalemi ve Kardiyak Toksisiteye Neden Olur. Yüksek miktarda aldosteron sadece potasyumun hücredışı sıvıdan idrarla aşırı miktarda kaybına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda potasyumun hücredışı sıvıdan vücudun birçok hücresine taşınmasını da uyarır. Böylece, bazı adrenal tümör tiplerinde olduğu gibi, aşırı aldosteron salgısı plazma potasyum konsantrasyonunda normal değeri olan 4,5 mEq/L'den 2 mEq/L'ye kadar ciddi bir azalmaya neden olur. Bu duruma hipokalemi denir. Potasyum konsantrasyonu normalin yarısına düştüğü zaman, sıklıkla ağır kas zayıflığı gelişir. Bu durum, sinir ve kas lifi zarlarında normal aksiyon potansiyel iletimini engelleyen elektriksel aktivitedeki uyarılabilirlik değişikliklerine bağlıdır (Bölüm 5'e bakınız).

Tersine, aldosteron yetersiz olduğu zaman hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonu normalin çok üstüne çıkar. Normal değerinin yüzde 60-100'ün üzerine çıktığı zaman kalp kasılması zayıflar ve aritmi gelişir. Potasyumun



Şekil 78-3. Köpeklerde, aldosteron infüzyonunun arter basıncı, hücredışı sıvı hacmi ve sodyumun atılması üzerine etkisi. Aldosteronun normal plazma konsantrasyonunu yaklaşık 20 kat artıracak şekilde infüze edilmesine karşın, infüzyonun 2. gününde arter basıncının artması ve idrarla sodyum atılmasının normale dönmesi ile birlikte sodyum birikmesinden "kaçış" olayına dikkat ediniz. *(Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ'nin bulgularından: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6 (suppl I): I183-I192, 1984.)*

giderek daha yüksek konsantrasyonlara çıkması kaçınılmaz olarak kalp yetmezliğine yol açar.

Yüksek Miktarda Aldosteron Tübülde Hidrojen İyon Salgısını Artırır ve Alkaloza Yol Açar. Aldosteron, böbrek toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinde sodyumla değişimli olarak potasyumun tübüllere salgılanmasına neden olur, aynı zamanda Bölüm 28 ve 31'de tartışıldığı gibi, böbrek korteksindeki toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinde sodyumla değişmeli olarak hidrojen iyonlarının salgılanmasına da neden olur. Bu, hücredışı sıvıda hidrojen iyon konsantrasyonunu azaltır ve metabolik alkaloza neden olur.

ALDOSTERON TER BEZLERİ, TÜKÜRÜK BEZLERİ VE BAĞIRSAK EPİTEL HÜCRELERİNDE SODYUMUN VE POTASYUMUN TAŞINMASINI UYARIR

Aldosteron hemen daima ter ve tükürük bezleri üzerine, aynen böbrek tübüllerindeki gibi etki gösterir. Bu bezlerin her ikisi de büyük miktarda sodyum klorür içeren primer salgı yapar; ancak salgı kanallarından geçerken sodyum klorürün büyük kısmı geriemilir. Oysa potasyum ve bikarbonat iyonları salgılanır. Aldosteron, kanallardan sodyum klorürün geri emilimini ve potasyum salgısını büyük ölçüde artırır. Ter bezlerindeki etkisi sıcak ortamda vücut tuzunu koruması açısından önemlidir. Tükürük bezlerindeki etkisi, fazla miktarda tükürük kaybedildiği zaman tuzu korumada gereklidir.

Aldosteron ayrıca bağırsaklardan sodyum geriemilimini belirgin şekilde artırır. Bu durum özellikle kolonda dışkıyla sodyum kaybını önler. Diğer taraftan, aldosteron yokluğunda, sodyum emilimi yetersizdir ve bu durumda klorür ve diğer anyonlar ile suyun emilimi de azalır. Emilemeyen sodyum klorür ve su, ishale yol açarak vücuttan tuz kaybını daha fazla artırır.

ALDOSTERON ETKİSİNİN HÜCRESEL MEKANİZMASI

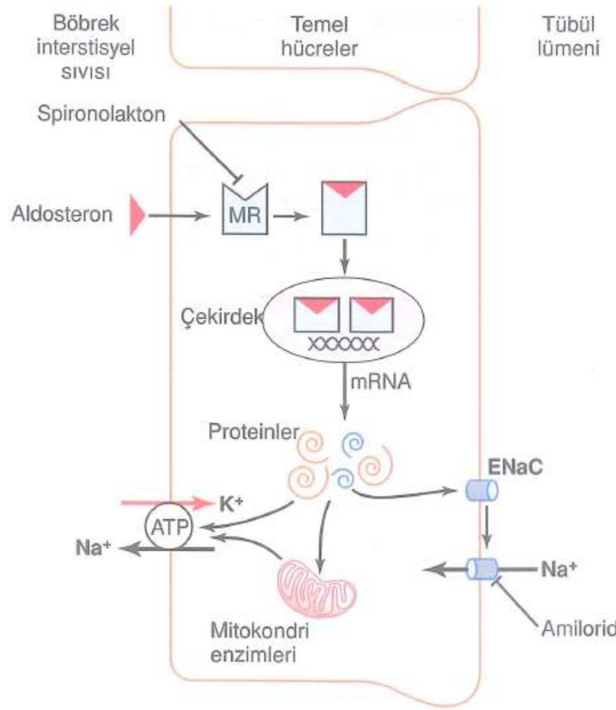
Uzun yıllardan beri mineralokortikoidlerin vücuttaki tüm etkilerinin bilinmesine rağmen, tübül hücrelerinde sodyum taşınmasını artırmada aldosteronun etkisinin molekül düzeyindeki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Yine de sodyum geriemiliminde artışa yol açan hücresel olayların sırası aşağıdaki gibi gözükmektedir.

İlk olarak, hücre zarı lipitlerinde çözünebilirliği sayesinde aldosteron, tübül epitel hücrelerine kolaylıkla difüze olur.

İkinci olarak aldosteron, tübül hücrelerinin sitoplazmasında ileri derecede özgün olan bir sitoplazmik *mineralokortikoid reseptör* (MR) proteinle birleşir **(Şekil 78-4)**. Bu protein sadece aldosteron veya ona benzer bileşiklerle birleşmeye izin veren stereomolekül bir yapı gösterir. Böbrek tübül epitel hücrelerindeki MR reseptörleri kortizol için ileri derecede özgünlüğe sahip olmalarına rağmen, daha önce tartışıldığı gibi 11β-HSD2 enzimi normal şartlarda kortizolün çoğunu, MR reseptörlerine kolaylıkla bağlanmayan kortizona dönüştürür.

Üçüncü olarak, aldosteron-reseptör kompleksi veya bu kompleksin ürünü, çekirdeğe difüze olur. Bunun sonucunda, sodyum ve potasyum taşınmasıyla ilişkili bir veya daha fazla haberci RNA (mRNA) tiplerini oluşturmak üzere DNA'nın bir veya daha fazla özgül bölgesi uyarılır.

Dördüncü olarak, mRNA sitoplazmaya geriye difüze olur ve ribozomlarla birleşerek protein oluşumuna neden olur. Yapılan proteinler (1) bir veya daha fazla enzimin ve (2) hücre zarında sodyum, potasyum ve hidrojen taşınması için gerekli olan tüm zar taşıma proteinlerinin bir karışımıdır (**Şekil 78-4**'e bakınız). Özellikle yapımı artan enzimlerden biri *sodyum-potasyum adenozin trifosfataz'dır.* Bu enzim böbrek tübül hücrelerinin *bazolateral zarlarında* sodyum ve potasyum değişimini sağlayan pompanın temel parçası olarak çalışır. Belki aynı düzeyde öneme sahip diğer bir protein de, aynı tübül hücresinin *lümen zarına* gömülü *epitelin sodyum kanal* proteinidir ve



Şekil 78-4. Aldosterona duyarlı epitel hücresinde sinyal yolları. Aldosteronla amineralokortikoid reseptörün (MR) aktivasyonu spiranolaktonla antagonize edilebilir. Amilorid, epitelin sodyum kanal proteinini (ENaC) engellemede kullanılabilen bir ilaçtır.

sodyum iyonlarının tübül lümeninden hücreye hızla difüzyonuna olanak sağlar. Daha sonra sodyum, hücrenin bazolateral zarında yerleşmiş sodyum-potasyum pompasıyla hücreden pompalanır.

Böylece aldosteron, sodyumun taşınmasında hızlı bir etkiye sahip değildir. Zira sodyumun taşınması için gerekli özgül hücreiçi maddelerin oluşumuna yol açan olaylar dizisi zaman almaktadır. Hücrede yeni RNA'nın belirmesi için yaklaşık 30 dakika, sodyum taşınma hızının artmaya başlaması için yaklaşık 45 dakika gereklidir. Ancak en yüksek etkiye birkaç saat sonra ulaşılır.

ALDOSTERON VE DİĞER STEROİD HORMONLARIN OLASI GENOM-DIŞI ETKİLERİ

Son çalışmalar aldosteron dahil birçok steroidin 45 ile 60 dakikalık gecikmeyle yavaş olarak *genomik* etki geliştirmesi ve gen okunması ile yeni protein sentezini başlatmasının yanı sıra, birkaç saniye veya dakikada ortaya çıkan hızlı *genom-dışı etkileri* olduğunu da düşündürmüştür.

Bu genom-dışı etkilerin, peptit hormonların sinyal iletisinde kullanılana benzer biçimde ikinci haberci sistemlerle eşleşen hücre zarı reseptörlerine steroidlerin bağlanması sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Örneğin aldosteronun böbrek toplayıcı tübüllerinin epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu iki dakikadan daha az bir sürede artırdığı gösterilmiştir. Bu süre gen okunması ve yeni protein sentezi için oldukça kısadır. Diğer tip hücrelerde aldosteronun fosfatidil inozitol ikinci haberci sistemini süratle uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte aldosteronun hızlı etkisinden sorumlu reseptörlerin kesin yapısı ve steroidlerin genom-dışı etkilerinin fizyolojik önemi iyi anlaşılamamıştır.

ALDOSTERON SALGISININ DÜZENLENMESİ

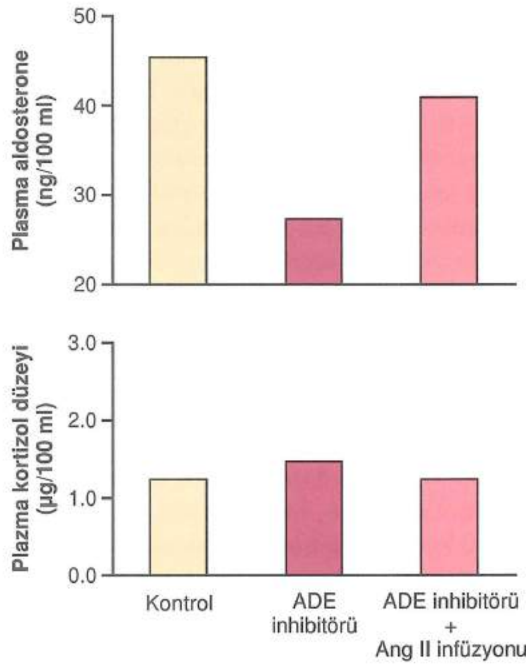
Aldosteron salgısının düzenlenmesi hücredışı sıvı elektrolit konsantrasyonları, hücredışı sıvı hacmi, kan hacmi, arter basıncı ve böbrek işlevinin birçok özel durumlarıyla sıkıca bağlantılıdır. Yani tüm bu faktörlerden bağımsız olarak aldosteron salgısının düzenlenmesini tartışmak olanaksızdır. Bu konu bölüm 29 ve 30'da ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bununla birlikte, burada aldosteron salgısının kontrolünün önemli noktaları sıralanacaktır.

Zona glomerüloza hücreleri tarafından salgılanan aldosteron, zona fasikülata ve zona retiküları hücreleri tarafından salgılanan kortizol ve androjenlerden hemen tamamen bağımsız bir şekilde kontrol edilir.

Aldosteronun düzenlenmesinde temel rol oynayan aşağıdaki dört faktör bilinmektedir:

1. Hücredışı sıvıda potasyum konsantrasyonunun artması aldosteron salgılanmasını önemli ölçüde *artırır*.
2. Hücredışı sıvıda anjiyotensin II konsantrasyonunun artması da aldosteron salgısını önemli ölçüde *artırır*.
3. Hücredışı sıvıda sodyum iyon konsantrasyonunun artması aldosteron salgısını *çok az azaltır*.
4. Ön hipofiz bezinden salgılanan ACTH, aldosteron salgısı için gereklidir ancak birçok fizyolojik koşullarda salgı hızını kontrol etme etkisi azdır.

Bu faktörlerden *potasyum iyon konsantrasyonu* ve *renin-anjiyotensin sistemi* aldosteron salgısının düzenlenmesinde en etkili olan faktörlerdir. Potasyum konsantrasyonunun yüzdesinde küçük bir artış, aldosteron salgısında birkaç kat artışa neden olabilir. Benzer şekilde, böbrek kan akımının azalmasına veya sodyum kaybına yanıt olarak ortaya çıkan renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu genellikle aldosteron salgısını birkaç katına çıkarabilir. Daha sonra, aldosteron (1) fazla potasyum iyonlarının atılımına yardım etmek için ve (2) kan hacmini ve arteryel basıncı artırmak için böbreklere etki eder. Böylece, renin-anjiyotensin sistemi normal aktivite düzeyine geri döner. Bu geribildirim kontrol mekanizmaları yaşamın devamı için gereklidir ve işlevlerini daha bütünsel olarak kavramak için Bölüm 28 ve 30 tekrar okunmalıdır.



Şekil 78-5. Sodyum verilmeyen köpeklerde anjiyotensin II (*Ang II*) oluşumunu önlemek için 7 gün süreyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (*ADE*) ile tedavinin ve *ADE* inhibisyonundan sonra plazma Ang II düzeyini normale döndürmek için ekzojen Ang II verilmesinin etkileri. Ang II'nin engellenmesinin kortizol düzeyini çok hafifçe etkileyerek temelde plazma aldosteron düzeyini azalttığına dikkat ediniz. Bu durum sodyumun azaldığı koşullarda Ang II'nin, aldosteron salgısını uyarmadaki önemli rolünü göster-mektedir. (*Hail JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, Coleman TG'nin bulgularından: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237-F424 1979.).*

Şekil 78-5 plazma aldosteron salgısını artıran birkaç haftalık düşük sodyum diyetinden sonra, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü ile anjiyotensin II oluşumunun engellenmesinin plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkilerini göstermektedir. Anjiyotensin II oluşumunun önlenmesinin, plazma aldosteron konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltırken, kortizol konsantrasyonunda önemli bir değişikliğe yol açmadığına dikkat ediniz. Bu durum, sodyum alımı ve hücredışı sıvı hacmi azaldığında, anjiyotensin II'nin aldosteron salgısını uyarmadaki önemli rolünü göstermektedir.

Buna karşılık, aldosteron salgısının kontrolünde sodyum iyon konsantrasyonu ve ACTH'nın etkileri genellikle önemsizdir. Nadir olarak görülen hücredışı sıvı sodyum iyon konsantrasyonunda yüzde 10-20 azalma, aldosteron salgısını muhtemelen yüzde 50 artırabilir. Ön hipofiz bezinden salgılanan az miktardaki ACTH, genellikle gereken miktarda aldosteronun adrenal korteksten salgısı için yeterlidir. Ancak ACTH'ın tamamen yokluğu aldosteron salgısını belirgin olarak azaltabilir. Böylece, ACTH'nın aldosteron salgısının düzenlenmesinde "izin verici" rol oynadığı görülmektedir.

GLUKOKORTİKOİDLERİN İŞLEVLERİ

Mineralokortikoidler akut olarak adrenalleri çıkarılmış bir hayvanın yaşamını kurtarabildiği halde, hayvan normal duruma dönemez. Hatta bu hayvanın protein, karbonhidrat ve yağların kullanımını sağlayan metabolik sistemleri oldukça düzensizdir. Hayvan farklı tipteki fiziksel ve hatta mental strese karşı koyamaz ve solunum yolu enfeksiyonları gibi önemsiz hastalıklar bile ölüme neden olabilir. Bu nedenle, glukokortikoidler hayvanın yaşam süresinin uzamasında mineralokortikoidler gibi önemli işlevlere sahiptir. Bunlar aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

Adrenokortikal hormonların glukokortikoid aktivitesinin en az yüzde 95'i *hidrokortizon* olarak da bilinen *kortizol* salgısından kaynaklanır. Buna ilaveten, az salgılanmakla beraber önemli miktarda glukokortikoid aktivite *kortikosteron* ile sağlanır.

KORTİZOLUN KARBONHİDRAT METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Glikoneojenezin Uyarılması. Kortizol ve diğer glukokortikoidlerin en iyi bilinen metabolik etkisi, karaciğerde glikoneojenezi (protein ve diğer bazı maddelerden karbonhidrat oluşumu) uyarma yeteneğidir. Sıklıkla glikoneojenez hızını 6-10 kat artırırlar. Glikoneojenez hızında bu artış, etkisi insüline karşı antagonist etki göstermesi ve kortizolun karaciğere doğrudan etkisiyle meydana gelir.

1. *Kortizol karaciğer hücrelerinde amino asitleri glikoza çevirmek için gerekli tüm enzimleri artırır.* Aldosteronun böbrek tübül hücrelerindeki işlevine benzer biçimde, glukokortikoidlerin etkileri karaciğer hücre nükleuslarında DNA transkripsiyonunu aktive eder ve glikoneojenez için gerekli enzimlerin haberci RNA'larının oluşumunu sağlar.
2. *Kortizol, başta kas olmak üzere karaciğer-dışındaki dokulardan amino asitlerin mobilizasyonuna neden olur.* Sonuç olarak, karaciğerde glikoneojenez olayına katılmak için daha fazla amino asit plazmada hazır olarak bulunur ve böylece glikoz yapımı artar.
3. *Kortizol, insülinin karaciğerde glikoneojenezi baskılama etkisini antagonize eder.* Bölüm 79'da tartışılacağı gibi, insülin karaciğerde glikojen sentezini uyarır ve karaciğerde glikoz yapımını uyaran enzimleri inhibe eder. Kortizolun net etkisi, karaciğerde glikoz yapımını artırmaktır.

Karaciğer hücrelerinde glikojen depolarının artışının glikoneojeneze eşlik etmesi, glukagon ve adrenalin gibi diğer glikolitik hormonların etkilerini güçlendirir, böylece öğün araları gibi gerek duyulan durumlarda glikoz mobilizasyonu sağlanır.

Hücrelerin Glikoz Kullanımının Azalması. Kortizol aynı zamanda, vücutta tüm hücrelerin glikoz kullanım

hızını ılımlı derecede azaltır. Bu azalmanın kesin nedeni bilinmemekle birlikte, kortizolun önemli etkilerinden biri hücre membranına *GLUT 4* glikoz taşıyıcısının translokasyonunu azaltmasıdır. Bu özellikle iskelet kas hücresinde görülür ve *insülin direncine* neden olur. Glukokortikoidler doğrudan veya dolaylı olarak protein ve lipid metabolizmasını etkileyerek glikoz kullanımını etkileyen diğer sinyal zincirinin ekspresyon ve fosforilasyonunu da baskılayabilir. Örneğin glukokortikoidlerin insülin reseptör substrat-1'in ve fosfotidilinositol 3 kinaz'ın ekspresyonunu da azalttığı bildirilmiştir. Her iki molekülde, insülinin etkisine ve NAD^+ oluşturmak için nikotinamid-adenin dinükleotidinin (NADH) oksidasyonuna aracılık etmektedir. NADH'ın glikoliz için oksitlenmesi gerektiğinden, hücreler tarafından glikoz kullanımının azalmasında bu etki de katkıda bulunmuştur.

Kan Glikoz Konsantrasyonunun Artması ve "Adrenal Diyabet." Glikoneojenez hızının artması ve hücrelerde glikoz kullanım hızında ılımlı azalma, kan glikoz konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu durum insülin salgısını uyarır. Ancak, kanda insülin düzeyinin artması plazma glikozunun kontrolünde normalde olduğu kadar etkili değildir. Daha önce tartıştığımız nedenlere bağlı olarak, glikokortikoid düzeyinin yüksek olması, birçok dokunun, özellikle kas ve yağ dokusunun insülinin glikoz alınmasını ve kullanılmasını artıran etkisine karşı duyarlığını azaltır. Kortizolün, glikoz taşıyıcıların ve glikozun düzenlenmesinde yer alan enzimlerin ifade edilmesi üzerine doğrudan etkilerine ek olarak, glikokortikoidler, yağ depolarından yağ asitlerinin mobilizasyonu üzerindeki etkileriyle de insülinin dokulara etkisini bozar. Böylece glikokortikoidlerin fazla miktarda salgılanması, karbonhidrat metabolizmasını, büyüme hormonunun fazla salgılandığı durumda görülene benzer biçimde bozar.

Kan glikoz konsantrasyonundaki artma bazen çok fazla olur (normalin yüzde 50 veya daha fazlası) ve bu duruma *adrenal diyabet* denir. Adrenal diyabette, insülin verilmesi kan glikoz konsantrasyonunu yalnızca orta derecede düşürür; çünkü dokular insülinin etkilerine dirençlidir.

KORTİZOLUN PROTEİN METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Hücresel Proteinin Azalması. Kortizolun vücudun metabolik sistemlerine başlıca etkilerden biri, karaciğer hariç diğer vücut hücrelerinde protein depolarını azaltmasıdır. Bu azalma, hem protein sentezinin azalmasına hem de hücrelerde protein katabolizmasının artmasına bağlıdır. Bu etkilerin her ikisi de, daha ileride tartışılacağı gibi karaciğer dışı dokulara amino asit taşınmasının azalmasından kaynaklanır. Bu durum, olasılıkla temel neden değildir; zira kortizol aynı zamanda özellikle kas ve lenfoid dokular olmak üzere pek çok karaciğer dışı dokuda RNA'nın oluşumunu ve onu izleyen protein sentezini de azaltır.

Kortizolun aşırı fazlalığında, kaslar o derece güçsüzleşir ki oturmakta olan bir kişi ayağa kalkamayabilir. Ayrıca lenfoid dokuların bağışıklık işlevleri normale göre ileri derecede azalma gösterebilir.

Kortizol Karaciğer ve Plazma Proteinlerini Artırır. Vücutta proteinler azalırken, karaciğer proteinleri artmaya başlar. Buna ek olarak karaciğerde yapılan ve sonra kana geçen plazma proteinleri de artar. Bu artışlar tüm vücutta görülen protein azalmasının dışındadır. Bu farklılığın kortizolun karaciğere amino asit taşınmasını (diğer hücrelerde görülmez) ve protein sentezi için gerekli karaciğer enzimlerini artırmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Kan Amino Asitlerinin Artması, Karaciğer-Dışı Dokulara Amino Asit Taşınmasının Azalması ve Karaciğer Hücrelerine Taşınmasının Artması. İzole dokulardaki çalışmalar, kortizolun kas hücrelerine ve belki diğer karaciğer-dışı hücrelere amino asit taşınmasını azalttığını göstermiştir.

Karaciğer-dışı hücrelere amino asit taşınmasının azalması onların hücreiçi konsantrasyonunu ve dolayısıyla protein sentezini azaltır. Ancak hücrelerde proteinlerin katabolizması ile mevcut proteinlerden amino asitlerin serbestlemesi devam eder ve bunlar hücredışına difüze olarak plazma amino asit konsantrasyonunu artırır. Böylece, *kortizol karaciğer-dışı dokulardan amino asitleri serbestletir* ve dokulardaki protein depolarını azaltır.

Kortizole bağlı olarak plazma amino asit konsantrasyonunun ve karaciğer hücrelerine amino asit taşınmasının artması sonucu karaciğerde amino asitlerin kullanımı da artar. Buna bağlı olarak (1) karaciğerde amino asitlerin deaminasyon hızı artar, (2) karaciğerde protein sentezi artar, (3) karaciğer tarafından plazma protein yapımı artar ve (4) amino asitlerin glikoza dönüşümü yani glikoneojenez artar. Böylece, kortizolun vücudun metabolik sistemleri üzerindeki birçok etkisi, başlıca periferik dokulardan amino asitleri serbestletme yeteneğine ve aynı zamanda karaciğerdeki etkileri için gerekli olan karaciğer enzimlerini artırmasına bağlanabilir.

KORTİZOLUN YAĞ METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Yağ Asitlerinin Serbestlemesi. Kortizol, kastan amino asit serbestlemesini artırmasına çok benzer bir şekilde, yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestlemesini de hızlandırır. Bu da plazmada serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu ve dolayısıyla enerji için kullanımlarını artırır. Kortizol hücrelerdeki yağ asitlerinin oksidasyonunu artırmada da doğrudan bir etkiye sahip gibi gözükmektedir.

Kortizolun yağ asitlerinin serbestlemesini artırma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Etkinin kısmen glikozun yağ hücrelerine taşınmasının azalmasına bağlı olması olasıdır. Hatırlanacağı gibi, glikozdan kaynaklanan α-gliserofosfat, bu hücrelerde trigliseritlerin depolanması ve kalması için gereklidir. Yokluğunda yağ hücrelerinden yağ asitleri serbestlemeye başlar.

Yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasıyla birlikte, kortizole bağlı yağların serbestlemesinin artması sonucu hücreler, açlık ve stres durumlarında metabolik sistemlerini glikoz kullanımından yağ asitlerinin kullanımına kaydırırlar. Bu mekanizmanın tamamen ortaya çıkabilmesi için saatler gereklidir. Bölüm 79'da tartışılan insülindeki azalmaya yanıt olarak gelişen benzer kaymaya göre çok daha yavaş ve daha az güçlüdür. Enerji için yağ asitlerinin kullanımının artması, vücutta glikoz ve glikojenin uzun süreli korunmasında önemli bir faktördür.

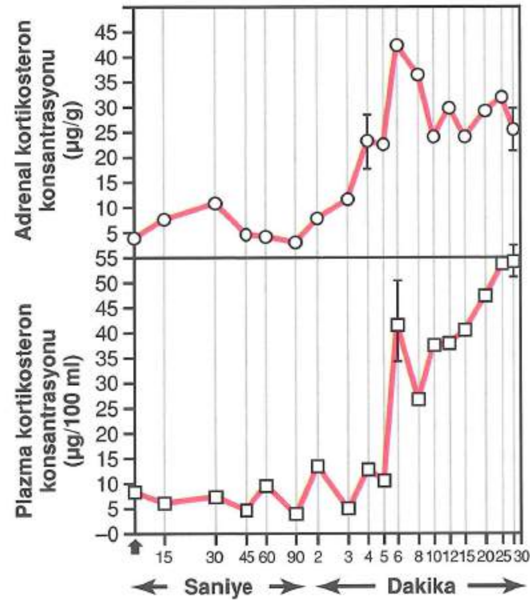
Yüksek Miktarda Kortizola Bağlı Oluşan Şişmanlık. Kortizol yağ dokusundan yağ asitlerinin orta derecede serbestlemesine neden olmasına rağmen, fazla kortizol salgılayan kişilerde özel bir tip şişmanlık gelişir. Vücudun göğüs ve baş bölgelerinde fazla yağ toplanarak bizon gibi bir gövde ve yuvarlak bir yüz "ay dede yüz" oluşumuna neden olur. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte bu obezite tipinin aşırı besin alınmasına ve bedenin bazı bölgelerindeki yağ dokusundan, yağ asitlerinin daha hızlı mobilize ve okside olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

KORTİZOL STRES VE İNFLAMASYONA DİRENÇTE ÖNEMLİDİR

Fiziksel ve nörojenik streslerin hemen her tipi, ön hipofizden hızla aşırı ACTH salgılanmasına neden olur ve bunu izleyen dakikalar içinde adrenal korteksten kortizol salgısı artar. **Şekil 78-6**'da görüldüğü gibi bir deneyde, bir sıçanın iki bacak kemiğinin kırılmasını takiben 4-20 dakika içinde kortikosteroid oluşumu ve salgısının altı kat arttığı gösterilmiştir.

Kortizol salgısını artıran farklı stres tiplerinin bir kısmı şunlardır:

1. Travma
2. Enfeksiyon
3. Aşırı sıcak veya soğuk
4. Noradrenalin ve diğer sempatomimetik ilaçların enjeksiyonu
5. Cerrahi
6. Deri altına nekroz yapıcı maddelerin enjeksiyonu
7. Hayvanın hareketinin kısıtlanması
8. Yıpratıcı hastalık



Şekil 78-6. Tibia ve fibulanın kırılmasıyla oluşturulan streste sıçan böbreküstü bezi korteksinin hızlı yanıtı (Sıçanda kortizol yerine kortikosteron salgılanır).

Stres halinde, çoğu kez kortizol salgısının büyük ölçüde arttığını bilmemize rağmen, bunun hayvan için neden yararlı olduğundan emin değiliz. Bir olasılıkla glukokortikoidler, amino asitlerin ve yağların hücresel depolardan hızla serbestlemesine neden olarak onları vücudun farklı dokuları tarafından enerji ve glikoz dahil diğer bileşiklerin sentezi için kullanılabilir hale getirirler. Gerçekten de, proteinlerin ciddi şekilde azaldığı doku hasarı durumlarında, hücrenin yaşamı için gerekli olan yeni proteinleri oluşturmada yeni amino asitlerin kullanılabildiği, bazı durumlarda gösterilmiştir. Ayrıca, amino asitler olasılıkla pürinler, pirimidinler ve kreatin fosfat gibi hücre yaşamının devamı ve yeni hücrelerin oluşumu için gerekli olan maddeleri sentez etmek için de kullanılırlar.

Ancak bunların hepsi varsayımdır. Hemen hemen diğer tüm proteinler serbestlemedikçe, kortizolün kasın kasılabilir proteinleri ve nöronların proteinleri gibi hücrenin temel işlevsel proteinlerini mobilize etmemesi, bu varsayımı desteklemektedir. Kortizolün labil proteinleri mobilize etme yönündeki seçici etkisi sayesinde, hücrelere yaşam için temel olan maddelerin sentezlenmesi için amino asitler sağlanmış olur.

Yüksek Kortizol Düzeyinin Anti-İnflamatuvar Etkileri

Travma, bakteri enfeksiyonu veya başka bir şekilde doku hasarı oluştuğu zaman hemen daima "inflamasyon" başlar. Romatoid artritteki gibi bazı koşullarda inflamasyon, travmaya veya hastalığın bizzat kendisine göre daha fazla harabiyet yapar. Büyük miktarda kortizol verilmesi

genellikle inflamasyonu durdurur veya verilmeye başlandığında belirtilerin birçoğu gerileyebilir. Kortizolün inflamasyonu önlemedeki etkilerini açıklamaya başlamadan önce Bölüm 34'de ayrıntılı olarak tartışılan inflamasyon olayındaki temel aşamaları gözden geçirelim.

İnflamasyonun 5 ana aşaması vardır: (1) inflamasyonu aktive eden histamin, bradikinin, proteolitik enzimler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi kimyasal maddelerin hasarlı dokudan serbestlenmesi; (2) dokulardan serbestlenen ürünlerin bir kısmıyla oluşan inflamasyon alanına kan akımının artması- bu etkiye *eritem* denir; (3) kılcal geçirgenlikte artış nedeniyle kapillerlerden hasarlı alana büyük miktarda saf plazma sızması ve bunu izleyen aşamada doku sıvısının pıhtılaşması ve dolayısıyla *gode bırakmayan ödem* oluşması; (4) bu alanın lökositler tarafından infiltrasyonu ve (5) günler veya haftalar sonra doku iyileşmesine yardım eden fibröz doku oluşmasıdır.

Bir kişide büyük miktarda kortizolün salgılanması veya enjekte edilmesi iki temel anti-inflamatuvar etkiye yol açar: (1) inflamasyon başlamadan önce inflamasyonun erken aşamaları engellenir veya (2) eğer inflamasyon başlamışsa inflamasyonun hızla gerilemesine neden olur ve iyileşme hızını artırır. Bu etkiler aşağıda açıklanmıştır.

Kortizol Lizozomları Stabilize Ederek ve Diğer Etkilerle İnflamasyonun Gelişimini Önler. Kortizol inflamasyonu önlemede aşağıdaki etkilere sahiptir:

1. *Kortizol lizozomal zarları stabilize eder.* Bu etki anti-inflamatuvar etkileri içinde en önemli olanıdır; çünkü hücreiçi lizozomal zarların parçalanmasını normale göre daha zorlaştırır. Böylece, inflamasyona neden olan harap olmuş hücrelerden serbestlenen ve başlıca lizozomlarda depolanan proteolitik enzimlerin salınım miktarı oldukça azalır.
2. *Kortizol kılcal damar geçirgenliğini azaltır,* bu etkisi olasılıkla proteolitik enzimlerin serbestlemesinin azalmasına sekonder olarak gelişir. Bu da dokulara plazma sızmasını önler.
3. *Kortizol lökositlerin hem inflamasyon alanına göçünü hem de harap olmuş hücrelerin fagositozunu azaltır.* Bu etki olasılıkla vazodilatasyonu, kapiller geçirgenliği ve lökositlerin mobilizasyonunu artırabilecek olan prostaglandinlerin ve lökotrienlerin yapımını kortizolün azaltmasına bağlıdır.
4. *Kortizol immün sistemi baskılar, lenfosit yapımını belirgin olarak azaltır.* Özellikle T lenfositler baskılanır. İnflamasyon alanında T hücrelerinin ve antikor miktarının azalması inflamasyonu başlatacak olan doku reaksiyonunu azaltır.
5. *Kortizol, lökositlerden interlökin-1'in serbestlemesini azaltarak ateşi düşürür.* İnterlökin-1 hipotalamustaki sıcaklık kontrol sisteminin temel uyarıcılarından biridir. Azalan sıcaklık vazodilatasyonu azaltır.

Böylece, kortizol inflamasyonunun bütün yönlerini azaltmada genel bir etkiye sahiptir. Bunun ne kadarının kortizolün lizozomal ve hücre zarlarını stabilize etme etkisinden, ne kadarının zarar görmüş hücre zarlarında araşidonik asitten prostaglandinler ve lökötrienlerin oluşumunu azaltma etkisinden ve ne kadarının da kortizolün diğer etkilerinden kaynaklandığı bilinmemektedir.

Kortizol İnflamasyonun Gerilemesini Sağlar. İnflamasyonun iyice geliştiği durumda bile kortizol verilmesi, sıklıkla inflamasyonu saatler ya da günler içinde azaltabilir. Derhal ortaya çıkan etkisi inflamasyona neden olan faktörleri engellemesidir. Ancak buna ek olarak, iyileşme hızı da artar. Bu durum olasılıkla büyük miktarda kortizolün salgılandığı diğer birçok fiziksel strese karşı koymada rol oynayan iyi tanımlanamamış faktörlerden kaynaklanır. Bu durum (1) amino asitlerin mobilizasyonuna ve zarar görmüş dokuyu onarmak için kullanılmalarına; (2) bu kritik metabolik sistemlere fazladan glikoz sağlamak için glikoneojenezin artmasına; (3) hücresel enerji için hazır yağ asidi miktarının artmasına; veya (4) kortizolün inflamasyon ürünlerini etkisizleştirme veya uzaklaştırma etkilerine bağlı olabilir.

Anti-inflamatuvar etkisinin ortaya çıkmasındaki kesin mekanizma ne olursa olsun kortizolün bu etkisi romatoid artrit, romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi bazı hastalıklarla savaşmada önemli rol oynar. Tüm bu hastalıklar ağır bölgesel inflamasyonla tanımlanır ve vücuttaki zararlı etkileri hastalığın diğer etkilerinden ziyade inflamasyonun bizzat kendisine bağlıdır.

Kortizol veya diğer glikokortikoidler bu hastalara uygulandığında, hemen daima değişmez bir biçimde 24 saat içinde inflamasyon azalmaya başlar. Hatta kortizol hastalık halini düzeltmese bile inflamatuvar yanıta bağlı zararlı etkileri önler ve bu da çoğu zaman tek başına hayat kurtarır.

Kortizolün Diğer Etkileri

Kortizol Alerjik Reaksiyonlara Karşı İnflamatuvar Yanıtı Durdurur. Antijen ve antikor arasındaki temel alerjik reaksiyon kortizoldan etkilenmez; hatta alerjik reaksiyonun sekonder etkilerinin bir kısmı görülmeye devam eder. Bununla beraber, alerjik reaksiyonların ciddi ve zaman zaman öldürücü çoğu etkilerinden inflamatuvar yanıt sorumlu olduğundan, kortizol verilmesi inflamasyonu ve onun ürünlerinin serbestlemesini azaltmada hayat kurtarıcı olabilir. Örneğin kortizol, Bölüm 35'de açıklandığı gibi birçok kişinin ölümüne neden olan anaflakside şok veya ölümü etkin biçimde önler.

Enfeksiyon Hastalıklarında Kan Hücrelerine ve Bağışıklığa Etkisi. Kortizol kanda eozinofil ve lenfositlerin sayısını azaltır. Bu etki kortizol enjeksiyonundan sonra birkaç dakika içinde başlar ve birkaç saatte de belirginleşir. Gerçekten lenfositopeni veya eozinopeni bulgusu böbreküstü bezinde aşırı kortizol yapımını gösteren önemli bir tanı bulgusudur.

Benzer şekilde, yüksek doz kortizol verilmesi vücudun tüm lenfoid dokusunda ciddi atrofiye neden olur. Bu durumda lenfoid dokudan T hücrelerinin ve antikorların çıkışı azalır. Sonuç olarak vücudun yabancı istilacılar için immün yanıtı azalır. Bu azalma, bazen önceden kontrol altına alınmış tüberkülozlu kişide fulminan tip tüberkülozun ortaya çıkması gibi, normalde öldürücü olmayan hastalıkların ağırlaşmasına ve hatta ölüme yol açabilir. Diğer taraftan, kortizol ve diğer glukokortikoidlerin bağışıklığı baskılamadaki bu yeteneği kalp, böbrek ve diğer dokuların transplantasyonu sonrası immünolojik reddini önlemede faydalı ilaç olmalarını sağlar.

Kortizol bilinmeyen bir nedenle eritrositlerin yapımını artırır. Böbreküstü bezlerinden fazla kortizol salgılanması sıklıkla polisitemiye ve bunun aksine hiç salgılanmaması anemiye neden olur.

Kortizol Etkisinin Hücresel Mekanizması

Diğer steroit hormonlar gibi kortizol de öncelikle hedef hücrelerde bulunan hücreiçi reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. Kortizol yağda çözünür olması nedeniyle, zardan kolayca difüze olur. Hücreye girer girmez sitoplazmadaki reseptörüne bağlanır ve hormon-reseptör kompleksi gen transkripsiyonunu artırmak üzere *glukokortikoid yanıt elemanları* adı verilen özgün düzenleyici DNA dizilimleri ile etkileşime girer. *Transkripsiyon faktörleri* adı verilen diğer hücresel proteinler de bu etkileşim için gereklidir.

Glukokortikoidler çeşitli fizyolojik etkilere yol açacak olan proteinlerin mRNA'larının sentezlerini değiştirmek üzere çeşitli genlerin transkripsiyonunu artırır veya azaltırlar. Böylece kortizolün metabolik etkileri hızla ortaya çıkamaz; proteinlerin sentezi için 45-60 dakika, etkilerin tamamen ortaya çıkabilmesi için de birkaç saat veya gün gerekmektedir. Son dönemdeki bazı kanıtlar, glukokortikoidlerin özellikle yüksek dozlarında hücre zarından iyon taşınması üzerine hızlı *genom-dışı etkilerinin* olabileceğini ve bunun tedavide sağladıkları yararlara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

KORTİZOL SALGISININ HİPOFİZ BEZİNDEN SALGILANAN ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON TARAFINDAN DÜZENLENMESİ

ACTH Kortizol Salgısını Uyarır. Zona glomerülozadan salgılanan ve salgısı potasyum ve anjiyotensinin adrenokortikal hücrelere doğrudan etkisiyle kontrol edilen aldosterondan farklı olarak, kortizol salgılayan adrenal hücrelerde hemen hiçbir uyaran doğrudan kontrol etkisine sahip değildir. Gerçekten kortizol salgısı hemen tamamen ön hipofiz bezinden salgılanan ACTH ile kontrol edilir. *Kortikotropin* veya *adrenokortikotropin* de denilen bu hormon adrenal androjenlerin yapımını da artırır.

ACTH'nın Kimyası. ACTH ön hipofizden saf şekilde izole edilmiştir. Büyük bir polipeptit olup 39 amino asit zincirlidir. ACTH'nın yıkım ürünü olan 24 amino asitli daha küçük bir polipeptit, tam molekülün bütün etkilerine sahiptir.

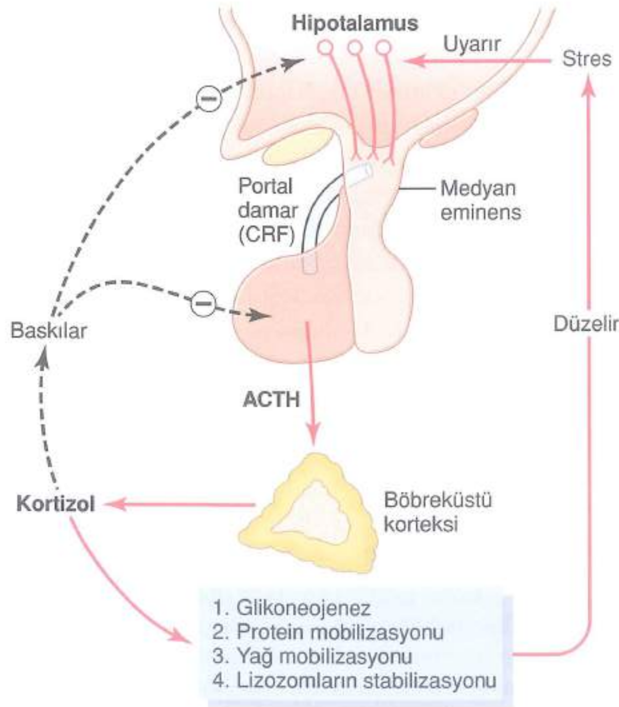
ACTH Salgısı Hipotalamustan Salgılanan Kortikotropin-Serbestletici Faktör Tarafından Kontrol Edilir. Hipotalamustan salgılanan serbestleştirici faktörlerle kontrol edilen diğer hipofiz hormonları gibi ACTH salgısı da serbestleştirişi bir faktörle kontrol edilir. Buna *kortikotropin serbestleştirici faktör* (CRF) denir. Hipotalamusun medyan eminensinden hipofizin portal sisteminin primer kapiller ağına salgılanır ve sonra ön hipofiz bezine taşınarak ACTH salgılanmasına neden olur. CRF, 41 amino asitten oluşan bir peptittir. CRF salgılayan nöronların gövdeleri başlıca hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde yerleşmiştir. Bu çekirdek limbik sistem ve beyin sapının daha altından birçok sinirsel bağlantılar alır.

CRF yokluğunda ön hipofiz bezi sadece küçük miktarda ACTH salgılayabilir. Aşırı ACTH salgısına neden olan birçok koşulda, bu salgı hipotalamusu da içine alan beynin bazal bölgelerinden başlayan sinyallerin daha sonra CRF aracılığıyla ön hipofiz bezine aktarılmasıyla gerçekleşir.

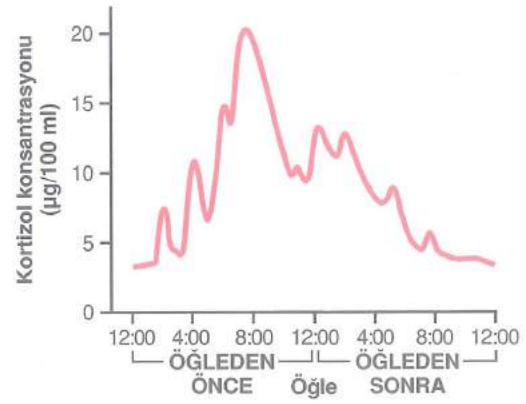
ACTH, Siklik Adenozin Monofosfatı (cAMP) Artırarak Adrenokortikal Hücrelerden Steroidlerin Salgısını Artırır. Adrenokortikal hücreler üzerine ACTH'nın başlıca etkisi hücre zarında *adenilil siklazı* aktive etmektir. Bu, hücrelerin sitoplazmasında *cAMP* oluşumunu uyarır ve en yüksek etkisine yaklaşık 3 dakikada ulaşır. Daha sonra cAMP adrenokortikal hormonların yapımına neden olan hücreiçi enzimleri etkinleştirir. Bu, *ikinci haberci* sinyal sistemi olarak cAMP için bir başka örnektir.

Adrenokortikal salgıyı kontrol etmede ACTH ile uyarılan bütün aşamalar arasında en önemlisi, *protein kinaz A* enziminin aktivasyonudur. *Bu enzim ilk aşama olan kolesterolün pregnenolona dönüşümüne neden olur.* Bu dönüşüm tüm adrenokortikal hormonlar için "hızsınırlayıcı" aşamadır. Bu, ACTH'nın normal koşullarda adrenokortikal hormonların yapımında niçin gerekli olduğunu açıklar. Böbreküstü bezi korteksinin ACTH tarafından uzun süreli uyarılması salgılamayı artırmanın yanı sıra, adrenokortikal hücrelerde, özellikle kortizolün salgılandığı zona fasikülata ve androjenlerin salgılandığı zona retikülariste hipertrofi ile proliferasyona da neden olur.

Fizyolojik Stres, ACTH ve Adrenokortikal Salgıyı Artırır. Bölümde daha önce belirtildiği gibi, fiziksel veya



Şekil 78-7. Glukokortikoid salgısının düzenlenme mekanizması. ACTH, adrenokortikotropik hormon; CRF, kortikotropin serbestletici faktör.



Şekil 78-8. Gün boyunca kortizol konsantrasyonunun tipik değişim kalıbı. Salgılanmadaki dalgalanmalar ve sabah uyandıktan bir ya da birkaç saat sonra ortaya çıkan büyük dalgaya dikkat ediniz.

mental stres dakikalar içinde ACTH ve ardından kortizol salgısında 20 kata ulaşabilen bir artışa neden olabilir. Travma sonrası adrenokortikal salgıdaki hızlı ve güçlü yanıt **Şekil 78-6**'da görülmektedir.

Herhangi bir fiziksel stres veya doku zedelenmesiyle oluşan ağrı uyarıları **Şekil 78-7**'de gösterildiği gibi ilk olarak yukarı beyin sapına doğru taşınır ve sonunda medyan eminense ulaşır. Buradan, hipofizin portal sistemine CRF salgılanır. Dakikalar içinde kontrol ile ilgili olaylar dizisinin tümü, bol miktarda kortizolün kana verilmesine yol açar.

Mental stres, ACTH salgısında aynı derecede hızlı bir artışa neden olabilir. Bunun limbik sistemde özellikle amigdala ve hipokampus bölgesindeki aktivite artışından kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu bölgeler daha sonra, sinyallerini posteriyor medyal hipotalamusa gönderirler.

ACTH Salgısını Azaltmada Kortizolün Hipotalamus ve Ön Hipofizde Baskılayıcı Etkisi. Kortizol (1) CRF oluşumunu azaltmak için hipotalamusta ve (2) ACTH oluşumunu azaltmak için ön hipofiz bezinde doğrudan negatif geribildirim etkisine sahiptir. Her iki geribildirim, plazma kortizol konsantrasyonunu düzenlemeye yardım eder. Kortizol konsantrasyonunun çok arttığı her durumda geribildirim otomatik olarak ACTH'yı normal kontrol düzeyine indirir.

Kortizol Kontrol Sisteminin Özeti

Şekil 78-7 kortizol salgısının tüm kontrol sistemini göstermektedir. Bu kontrolün temel noktası, hipotalamusun farklı tipte stresler tarafından uyarılmasıdır. Stres uyaranı tüm sistemi aktive ederek hızla kortizol salgılanmasına neden olur. Daha sonra kortizol stresli durumun zararlı etkilerini düzeltme yönünde bir dizi metabolik etkiyi başlatır.

Ayrıca vücut stres yaşamadığı zaman kortizol, hipotalamus ve ön hipofiz bezine doğrudan geribildirim etkisi yaparak plazma kortizol konsantrasyonunu azaltır. Bununla birlikte, stres uyarıları daha baskındır. Kortizolün doğrudan baskılayıcı geribildirim etkisini kırabilirler. Bu yolla gün boyunca birçok kez kortizol salgısında periyodik artışlara (**Şekil 78-8**) veya kronik stres varlığında uzun süreli kortizol salgılanmasına neden olurlar.

Glukokortikoid Salgısının Sirkadiyen Ritmi. Şekil 78-8'de görüldüğü gibi CRF, ACTH ve kortizol salgılanma hızı sabahın erken saatlerinde yüksek, akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Plazma kortizol düzeyi, sabah olmadan bir saat önce 20 µg/dl gibi yüksek bir değer ile gece yarısı 5 µ/dl gibi düşük değer arasında değişir. Bu etki kortizol salgısına neden olan hipotalamus sinyallerinin 24 saatlik döngüsel değişikliğinden kaynaklanır. Kişi günlük uyku alışkanlığını değiştirdiği zaman döngü de ona uygun olarak değişir. Bu siklus, kan kortizol düzeylerinin ölçüm yapılan saatlere göre değerlendirilmesi gerektiği için önem taşır.

Melanosit-Uyarıcı Hormon, Lipotropin ve Endorfinle Beraber ACTH'nın Sentezi ve Salınımı

Ön hipofizden ACTH salgılanırken aynı anda benzer kimyasal yapılara sahip başka birçok hormon salgılanır. Nedeni, ACTH oluşturan RNA molekülünün başlangıçta

preprohormon olan *proopiyomelanokortin* (POMC) adlı oldukça büyük bir protein molekülünü oluşturmasıdır. Bu *preprohormonun* alt birimlerinden biri ACTH'dır. Bu preprohormon ayrıca *melanosit-uyarıcı hormon (MSH), β-lipotropin, β-endorfin* ve diğer bazı hormonların da ön maddesidir **(Şekil 78-9)**. Normal koşullar altında, bu hormonlar hipofizden insanda belirgin bir etki gösterebileceği miktarlarda salgılanmazlar. Ancak, Addison hastalığı gibi ACTH salgısının arttığı durumlarda diğer POMC-kaynaklı hormonlar da artabilir.

POMC geni ön hipofizin kortikotrop hücreleri, hipotalamusta arkuat çekirdekteki POMC nöronları, dermis hücreleri ve lenfoid doku gibi birçok dokuda aktif olarak transkripte edilir. Bu hücre tiplerinin tümünde POMC bir dizi daha küçük peptide işlenir. Belli bir dokuda POMC kaynaklı ürünün tam olarak ne olacağı, o dokuda bulunan işlemci enzim tipine bağlıdır. Hipofizin kortikotrop hücrelerinde *prohormon konvertaz -1* (PCI) bulunduğu ama prohormon konvertaz -2 (PC2) bulunmadığı için peptidin üretimi sonucu N-terminal peptit, bağlantı peptidi, ACTH ve β-lipotropin oluşur. Hipotalamusta PC2'nin ifade edilmesi α-MSH, β-MSH, γ-MSH ile β-endorfin yapımını sağlar fakat ACTH oluşmaz. Bölüm 72'de tartışıldığı gibi, hipotalamus nöronlarında oluşan α-MSH iştah düzenlenmesinde temel bir rol oynar.

MSH, derinin dermis ve epidermis tabakaları arasında yerleşen *melanositlerden* koyu bir pigment olan *melanin* oluşmasına ve epidermiste yayılmasına neden olur. Bir kişiye 8-10 gün süreyle MSH enjeksiyonu derinin koyuluğunu belirgin ölçüde artırabilir. Bu etki genetik olarak açık renklilere göre koyu renkli kişilerde daha belirgindir.

Bazı hayvanlarda ön ve arka hipofizin arasında bulunan *pars intermedya* olarak adlandırılan hipofizin orta "lobu" oldukça gelişmiştir. Bu lob özellikle büyük miktarlarda MSH salgılar. Bu salgı hayvanın maruz kaldığı ışık miktarına veya diğer çevresel faktörlere yanıt olarak hipotalamus tarafından bağımsız olarak kontrol edilir. Örneğin kutupta yaşayan bazı hayvanların postu yazın koyulaşır, kışın ise tamamen beyazlaşır.

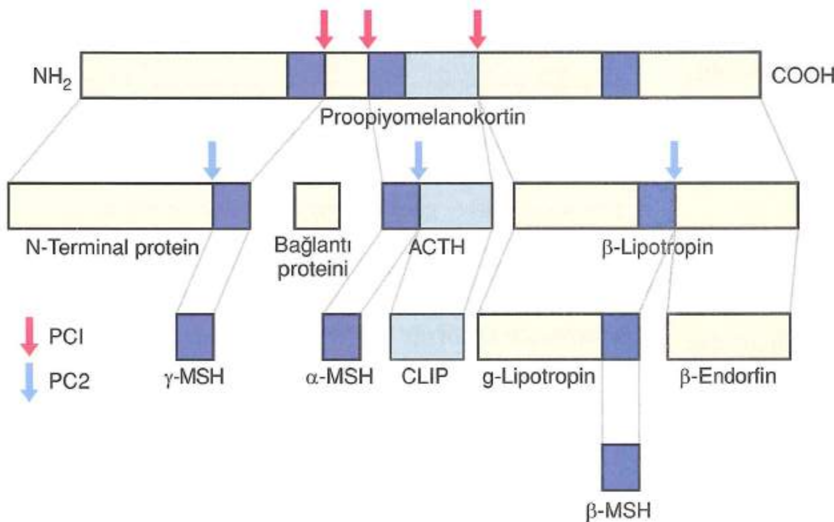
MSH dizisini içermesinden dolayı ACTH, MSH'nın melanosit uyarıcı etkisinin yaklaşık 1/30'una sahiptir. İnsanlarda salgılanan saf MSH miktarının ileri derecede az, ACTH'ın ise daha fazla olması nedeniyle normal koşullarda derideki melanin pigmentinin miktarını belirlemede MSH'dan ziyade ACTH'nın çok daha önemli olması akla yakındır.

Adrenal Androjenler

Bölüm 84'te detaylı şekilde tartışıldığı gibi, böbreküstü bezi korteksinden özellikle fetal yaşam esnasında *adrenal androjenler* denilen (en önemlisi *dehidroepiandrosteron)* orta derecede aktif birçok erkek seks hormonu sürekli olarak salgılanır. Ayrıca dişi cinsiyet hormonları olan progesteron ve östrojen de az miktarlarda salgılanır.

Normal koşullarda insanda adrenal androjenlerin etkileri zayıftır. Erkek seks organlarının erken gelişiminin kısmen çocuklukta salgılanan adrenal androjenlerden kaynaklanması olasıdır. Adrenal androjenler dişide sadece puberte öncesi değil, yaşam boyunca da hafif etkiler gösterir. Dişide koltuk altı ve genital kılların büyümesinde bu hormonların rolü vardır.

Adrenal androjenlerin bir kısmı adrenal dışı dokularda androjenik aktivitenin çoğundan sorumlu olan erkek seks hormonu testosterona dönüştürülür. Androjenlerin fizyolojik etkileri Bölüm 81'de erkeğin seksüel işleviyle ilgili olarak tartışılacaktır.



Şekil 78-9. Prohormon konvertaz 1 (PC1, *kırmızı oklar*) ve PC2 (*mavi oklar*) tarafından işlemden geçen proopiyomelanokortin (POMC). Bu iki enzimin dokuya özgü ifadesi, farklı dokularda farklı peptitlerin üretimiyle sonuçlanır. ACTH, adrenokortikotropik hormon; CLİP, kortikotropin-benzeri ara peptid; ve MSH, melanosit uyarıcı hormon.

Adrenokortikal Salgı Bozuklukları

Hipoadrenalizm (Adrenal Yetmezlik) - Addison Hastalığı

Addison hastalığı, adrenal kortekste adrenokortikal hormon yapımının yetmezliğinden kaynaklanır. Bunun nedeni sıklıkla adrenal korteksin *primer atrofisi veya zedelenmesidir.* Vakaların yaklaşık yüzde 80'inde atrofi, kortekse karşı gelişen otoimmüniteye bağlıdır. Böbreküstü bezi korteksinin işlevinin azalması sıklıkla böbreküstü bezinin tüberküloza bağlı hasarı veya kanser dokusunun adrenal kortekse yayılımı sonucu ortaya çıkar.

Bazı vakalarda adrenal yetmezlik, ACTH yapmada yetersizliği olan hipofiz bezi işlevinin bozulmasına bağlı sekonder olarak gelişir. ACTH salgısı çok azaldığında kortizol ve aldosteron yapımı azalır ve nihayetinde ACTH ile adrenal bezin uyarılmamasından kaynaklanan atrofi meydana gelir. Sekonder adrenal yetmezlik, zaman zaman *primer adrenal yetmezlik* olarak da tanımlanan Addison hastalığından çok daha yaygındır. Ağır adrenal yetersizlikteki bozukluklar aşağıdaki gibidir.

Mineralokortikoid Eksikliği. Aldosteron salgı eksikliği böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini oldukça azaltır ve idrarla büyük miktarda sodyum ve klorür iyonları ile su kaybına neden olur. Net sonuç hücredışı sıvı hacminin ileri derecede azalmasıdır. Ayrıca hiponatremi, hiperkalemi ve hafif asidoza yol açar; çünkü sodyum geriemilimi için sodyumla değiş-tokuş edilen potasyum ve hidrojen iyonlarının salgılanması yetersizdir.

Hücredışı sıvı azaldığı için plazma hacmi düşer, eritrosit konsantrasyonu belirgin olarak artar, kalp debisi azalır ve hasta şoktan ölür. Mineralokortikoid salgısının sona ermesinden sonra tedavi edilmeyen hastada genellikle 4 gün ile 2 hafta içinde ölüm gerçekleşir.

Glukokortikoid Eksikliği. Addisonlu bir kişide kortizol salgısının yokluğuna bağlı olarak, yemekler arasında kan glikoz konsantrasyonu normal değildir; çünkü glikoneojenezle yeterli miktarlarda glikoz sentezlenemez. Kortizol yokluğu, dokulardan protein ve yağların mobilizasyonunu da azaltır. Böylece vücudun birçok metabolik işlevleri baskılanır. Glukokortikoid eksikliğinin en önemli zararlı etkilerinden biri, kortizolun eksikliği nedeniyle enerji mobilizasyonunun yavaşlamasıdır. Glikoz ve diğer besinler bol olsa bile kişinin kasları güçsüzdür. Bu durum glukokortikoidlerin, enerji metabolizmasının yanı sıra, dokuların diğer metabolik işlevlerinin devamı için de gerekli olduğunu göstermektedir.

Glukokortikoid salgısının yeterli olmaması da Addisonlu kişiyi farklı tiplerdeki stresin zararlı etkilerine karşı aşırı hassas kılar ve hafif bir solunum yolu enfeksiyonu bile ölüme neden olabilir.

Melanin Pigmentasyonu. Addison hastalığı olan kişilerin büyük kısmında mukoza zarlarında ve ciltte pigmentasyon görülür. Melanin her zaman düzgün dağılım göstermez; bazen özellikle dudakların mukoza zarları ve meme başının ince derisi gibi derinin ince kısımlarında lekeler şeklinde depolanır.

Melanin depolanmasının aşağıdaki gibi olduğuna inanılır: Kortizol salgısı baskılandığı zaman hipotalamusa ve ön hipofize uygulanan normal negatif geribildirim de baskılanır ve böylece ACTH'nın aşırı salgısı ile eşzamanlı olarak MSH'nın salgı miktarı da artar. Pigmentasyona olasılıkla anormal miktarda salınan ACTH neden olur; çünkü MSH' ya benzer şekilde melanositlerden melanin oluşumunu uyarabilir.

Addison Hastalarının Tedavisi. Adrenalleri tümüyle harap olan bir kişi tedavi edilmezse, güçsüzlük ve genellikle dolaşım şoku nedeniyle birkaç gün veya birkaç hafta içinde ölür. Ancak böyle bir kişi, günlük az miktarlarda mineralokortikoid ve glukokortikoid verilirse yıllarca yaşayabilir.

Addison Krizi. Bölümün başında belirtildiği gibi fiziksel ve mental stresin farklı tiplerine yanıt olarak büyük miktarlarda glukokortikoid salınır. Addison'lu bir kişide glukokortikoid salgısı strese bağlı artma göstermez. Ancak travma, hastalık, ameliyat gibi diğer streslerde glukokortikoid gereksiniminin akut olarak fazla olduğu durumlarda ölümü önlemek için normal miktardaki glukokortikoidlerin on katı veya daha fazlası verilmelidir.

Stres sırasında ortaya çıkan ağır güçsüzlükle birlikte fazladan glukokortikoid gereksinimi duyulan duruma *addison krizi* denilmektedir.

Hiperadrenalizm—Cushing Sendromu

Böbreküstü bezi korteksinin aşırı salgısı sıklıkla *Cushing sendromu* denilen karmaşık bir dizi hormonal etkilere neden olur. Cushing sendromundaki anormalliklerin çoğu, anormal miktarda kortizol salgılanmasından kaynaklanır; ancak androjenlerin aşırı salgılanması da önemlidir. Hiperkortizolizm çok sayıda nedene bağlı olabilir. Bunlar arasında (1) aşırı miktarda ACTH salgılanmasına, adrenal hiperplaziye ve dolaylı olarak aşırı miktarda kortizol salgısına neden olan ön hipofiz adenomları; (2) hipotalamusun anormal işlevinin, aşırı ACTH salınımına yol açan kortikotropin serbestletici hormon miktarında artmaya yol açması; (3) abdominal karsinoma gibi vücudun herhangi bir yerinde "ektopik ACTH" salgılayan tümör bulunması; ve (4) adrenal korteks adenomaları. Ön hipofizden salgılan aşırı miktarda ACTH'ya sekonder olarak gelişmiş Cushing Sendromuna *Cushing hastalığı* adı verilir.

Cushing sendromunun en sık görülme nedeni aşırı ACTH salgılanmasıdır. Bu nedenle, plazma ACTH ve kortizol düzeyleri yüksektir. Cushing sendromu vakalarının yaklaşık yüzde 20-25'i primer olarak adrenal bezlerden aşırı miktarda kortizol salgılanmasına bağlıdır ve geribildirimle ACTH'ın baskılanmasından dolayı genellikle ACTH düzeyi azalmıştır.

Sentetik bir glikokortikoid olan deksametazonun yüksek dozda uygulanmasıyla *ACTH'ya bağımlı* Cushing sendromu ile *ACTH'ya bağımlı-olmayan* Cushing sendromunu ayırt etmek mümkündür. ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı veya hipotalamus-hipofiz bozukluğu nedeniyle aşırı miktarda ACTH salgısı olan hastalarda, çok yüksek miktarda deksametazon ACTH salgısını baskılayamaz. Dekzametazon yüksek düzeylere artırılarak, Cushing

hastalıklı birçok hastada ACTH baskılanır. Tersine, primer olarak adrenal bezlerden aşırı kortizol salgılanması olan hastalarda (ACTH'ya bağımlı-olmayan Cushing Sendromu) ACTH düzeyi genellikle tayin edilemeyecek düzeyde azdır.

Sık kullanılmakla birlikte deksametazon testi yanlış tanıya neden olabilir; çünkü bazı ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinde deksametazon ile ACTH salgısı baskılanabilmektedir. Ayrıca ektopik olarak ACTH yapan akciğer kanseri gibi hipofizer olmayan malign tümörler glukokortikoid-negatif geribildirime yanıt vermez. Bu nedenle, genellikle Cushing sendromunun ayırıcı tanısında ilk basamak olarak düşünülür.

Uzun süreli tedavi amaçlı yüksek doz glukokortikoidlerin kullanılması da Cushing sendromuna neden olabilir. Örneğin, romatoid artrit gibi kronik inflamasyonu bulunan hastalar sıklıkla glukokortikoidlerle tedavi edilirler ve bu hastalarda Cushing sendromunun klinik semptomları gelişebilir.

Cushing hastalığının ayrıcalıklı niteliği, vücudun alt kısmından yağlar mobilize olurken aynı zamanda göğüs ve karnın üst bölgesinde yağın fazladan depolanmasıdır. Bu durum bizon hörgücü görünümüne neden olur. Steroidlerin fazla salgısı, yüzün ödemli görünmesine yol açar ve hormonların bir kısmının androjenik etkinliği zaman zaman akne ve hirsutizme (yüz kıllarının aşırı büyümesi) neden olur. **Şekil 78-10**'un sol tarafında görüldüğü gibi, tedavi öncesi Cushing sendromlu hastada yüzün genel görünümü sıklıkla "ay dede yüz" olarak tanımlanır. Bu hastaların yaklaşık yüzde 80'inde olasılıkla kortizolün mineralokortikoid etkileri nedeniyle hipertansiyon vardır.

Karbonhidrat ve Protein Metabolizmasına Etkileri

Cushing sendromunda bol miktarda salınan kortizol yemeklerden sonra kan glikoz konsantrasyonunu bazen normalin iki katı kadar olan 200 mg/dl gibi yüksek değerlere çıkarabilir. Bunun başlıca nedeni glikoneojenezin artması ve dokular tarafından glikoz kullanımının azalmasıdır.

Cushing sendromunda glukokortikoidlerin protein katabolizmasına etkileri çok belirgin hale gelmiştir. Karaciğer ve plazma proteinleri hariç vücudun hemen hemen her yerinde doku proteinlerinin belirgin olarak azalmasına neden olur. Kaslardan protein kaybı ağır güçsüzlüğe yol açar. Lenf dokularında protein sentez kaybı immün sistemin baskılanmasına neden olur. Böylece bu hastaların çoğu enfeksiyonlardan ölür. Deri altı dokularda protein kollajen lifleri bile azalır; böylece deri altı dokuları kolaylıkla yırtılarak büyük *morumsu çizgilerin* oluşmasına neden olur. Ayrıca kemiklerde protein depolarının azalması, sıklıkla kemik güçsüzlüğüyle sonuçlanan ağır bir *osteoporoza* neden olur.

Cushing Sendromunun Tedavisi. Cushing sendromunun tedavisinde, neden böbreküstü bezi tümörü ise tümör çıkarılır veya mümkünse ACTH salgısı azaltılır. Aşırı ACTH salgılayan hipertrofik hipofiz bezi veya hipofizin ufak tümörleri bile cerrahi olarak çıkarılabilir veya radyasyonla imha edilebilir. Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda *metirapon, ketokonazol* ve *aminoglutetimid* gibi steroidojenezi engelleyen ilaçlar veya *serotonin antagonistleri* ve *GABA-transaminaz inhibitörleri* gibi ACTH salgısını



Şekil 78-10. Subtotal adrenalektomiden önce (sol) ve sonra (sağ) Cushing hastalıklı bir kişi. *(Dr. Leonard Posey'in izniyle.)*

baskılayan ilaçlar kullanılabilir. ACTH salgısı kolaylıkla azaltılamıyorsa tek tatmin edici tedavi, genellikle bilateral kısmi (veya hatta tümüyle) adrenalektomidir. Daha sonra, yetersizlik gelişmemesi için adrenal steroidler verilir.

Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu)

Nadiren zona glomerüloza hücrelerinin ufak bir tümöründen büyük miktarda aldosteron salgılanır. Bu duruma *"primer aldosteronizm" veya "Conn sendromu"* adı verilir. Ayrıca bazı nadir olgularda hiperplastik böbreküstü bezi korteksi kortizolden çok aldosteron salgılar. Fazla aldosteronun etkileri daha önce bu bölümde detaylı anlatılmıştır. En önemli etkisi hipokalemi, hafif metabolik alkaloz, hücredışı sıvı ve kan hacminde hafifçe artma, plazma sodyum konsantrasyonunda çok az artma (genellikle 4-6 mEq/L'den fazla artma görülmez) ve hemen daima hipertansiyondur. Primer hiperaldosteronizmin ilginç yönü, hipokalemiyle oluşan kas paralizisi dönemleridir. Bölüm 5'te açıklandığı gibi paralizi, hücredışı sıvı potasyum düzeyindeki azalmaya bağlı olarak sinir liflerinde aksiyon potansiyeli iletisinin baskılanması sonucu gelişir.

Primer aldosteronizmin tanı ölçütlerinden biri, plazmada renin konsantrasyonunun azalmasıdır. Bu bulgu, aldosteron fazlalığına veya aldosteronizmden kaynaklanan hücredışı sıvı hacmindeki ve arteryel basınçtaki artışa bağlı olarak renin salgısının geribildirim nedeniyle baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Primer aldosteronizmin tedavisi genellikle tümörün cerrahi çıkarılması veya eğer neden hiperplazi ise adrenal dokunun büyük bir kısmının çıkarılmasından ibarettir. Tedavi için diğer bir seçenek spironolaktonla veya eplerenonla mineralokortikoid reseptörünün farmakolojik antagonizmasıdır.

Adrenogenital Sendrom

Bazen adrenogenital tümör fazla miktarda androjen salgılayarak vücutta yoğun maskülinizan (erkekleşme) etkilere neden olur. Bu durum dişide olursa erkeksi karakterler gelişir. Bunlar sakal büyümesi, sesin kalınlaşması, genetik yatkınlık varsa kellik, pubis ve vücut kıllarının erkeğe benzer dağılımı, klitorisin penise benzer şekilde büyümesi ve tipik erkeksi karakterleri veren deri ve özellikle kasta protein depolanmasıdır.

Puberte öncesi dönemdeki erkekte, erkekleştirici böbreküstü bezi tümörü dişide görülen aynı özelliklerin yanı sıra, erkek cinsiyet organlarının erken gelişmesine neden olur. **Şekil 78-11**'de adrenogenital sendromlu 4 yaşındaki bir erkek çocuğu görülmektedir. Erişkin erkekte adrenogenital sendromun erkeksi karakterleri, genellikle testisten salgılanan testosteronun normal erkeksi özellikleri ile maskelenmiştir. Bu nedenle, erişkin erkekte adrenogenital sendromu teşhis etmek genellikle zordur. Adrenogenital sendromda, idrarda 17-ketosteroidlerin (androjenlerden gelen) atılması normalin 10-15 katı olabilir. Bu bulgu hastalığın tanısında kullanılabilir.



Şekil 78-11. 4 yaşındaki bir erkek çocuğunda adrenogenital sendrom. *(Dr. Leonard Posey'in izniyle.)*

Kaynaklar

Baker ME, Funder JW, Kattoula SR: Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. J Steroid Biochem Mol Biol 137:57, 2013.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 93:2454, 2008.

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 360:2328, 2009.

Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94:3121, 2009.

Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev 93:1139, 2013.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152, 2014.

Feelders RA, Hofland LJ: Medical treatment of Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab 98:425, 2013.

Fuller PJ: Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. Clin Biochem Rev 34:111, 2013.

Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action. Hypertension 46:1227, 2005.

Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. Endocrinology 147:5564, 2006.

Funder JW: The genetic basis of primary aldosteronism. Curr Hypertens Rep 14:120, 2012.

Gomez-Sanchez CE, Oki K: Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? Endocrinology 155:47, 2014.

Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." Hypertension 6:I183, 1984.

Hammes SR, Levin ER: Minireview: recent advances in extranuclear steroid receptor actions. Endocrinology 152:4489, 2011.

Mazziotti G, Giustina A: Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. Nat Rev Endocrinol 9:265, 2013.

Pimenta E, Wolley M, Stowasser M: Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. Endocrinology 153:5137, 2012.

Prague JK, May S, Whitelaw BC: Cushing's syndrome. BMJ 346:f945, 2013.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84:489, 2004.

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349:776, 2003.

Tritos NA, Biller BM: Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med 13:171, 2012.

Vinson GP: The adrenal cortex and life. Mol Cell Endocrinol 300:2, 2009.

Wendler A, Albrecht C, Wehling M: Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. Steroids 77:1002, 2012.

BÖLÜM 79

İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus

Pankreas, sindirim işlevine ek olarak glikoz, lipit ve protein metabolizmalarının düzenlenmesinde yaşamsal öneme sahip olan insülin ve glukagon gibi iki hormon daha salgılar. Pankreas *amilin, somatostatin* ve *pankreatik polipeptit* gibi başka hormonları da salgılamakla birlikte, bu hormonların işlevleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu bölümün ana amacı insülin ve glukagonun fizyolojik işlevlerini ve bu hormonların anormal sekresyonu veya aktivitesine bağlı gelişen, özellikle *diyabetes mellitus* gibi hastalıkların fizyopatolojilerini tartışmaktır.

Pankreasın Fizyolojik Anatomisi

Pankreas, **Şekil 79-1**'de de gösterildiği gibi, başlıca iki tip dokudan meydana gelmiştir. Bunlar: (1) duodenuma sindirim sıvılarını salgılayan asinüsler ve (2) insülin ve glukagonu doğrudan kana salgılayan Langerhans adacıklarıdır. Pankreasın sindirim salgıları Bölüm 65de tartışılmıştır.

İnsan pankreasının yapısında 1-2 milyon adet Langerhans adacığı bulunur. Çapları 0.3 milimetre olan adacıkların her biri, içine hormon salgıladıkları küçük kapillerler çevresinde kümelenmiştir. Bu adacıklar, birbirlerinden morfolojileri ve boyanma özellikleri ile ayırt edilen, başlıca üç farklı tipte hücre—*alfa, beta* ve *delta* hücreleri—içerir .

Tüm hücrelerin yaklaşık yüzde 60'ını oluşturan beta hücreleri temel olarak adacıkların ortasında yer alır ve insülin yanında, *insülinle* birlikte salgılanan, ancak işlevi tam olarak bilinmeyen *amilin* hormonu salgılar. Toplam hücre sayısının yüzde 25 kadarını oluşturan alfa hücreleri *glukagon*, yüzde 10 kadarını oluşturan delta hücreleri ise *somatostatin* salgılar. Bunlara ek olarak *PP hücresi* adı verilen ve adacıklarda az sayıda bulunan diğer bir hücre tipi de, işlevi henüz kesin olarak bilinmeyen *pankreatik polipeptit* adlı hormonu salgılar.

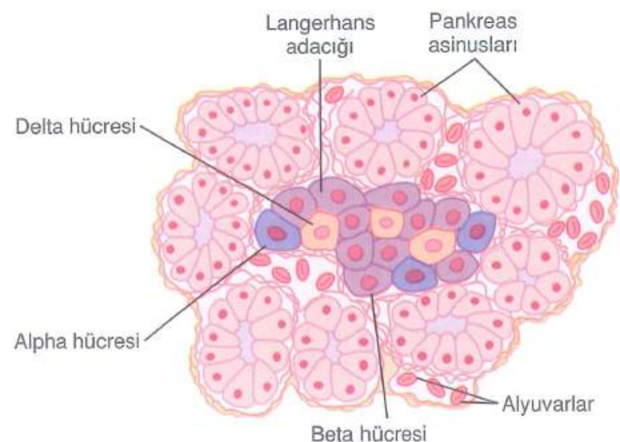
Langerhans adacıklarındaki bu hücre tipleri arasında görülen karşılıklı sıkı ilişki, hücrelerin birbirleriyle iletişimine ve bazı hormonların salgılanmasının diğer hormonlar tarafından doğrudan denetimine izin verir. Örneğin, insülin glukagonun, amilin insülinin salgılanmasını baskılarken, somatostatin hem insülinin hem de glukagonun salgılanmalarını baskılamaktadır.

İNSÜLİN VE METABOLİK ETKİLERİ

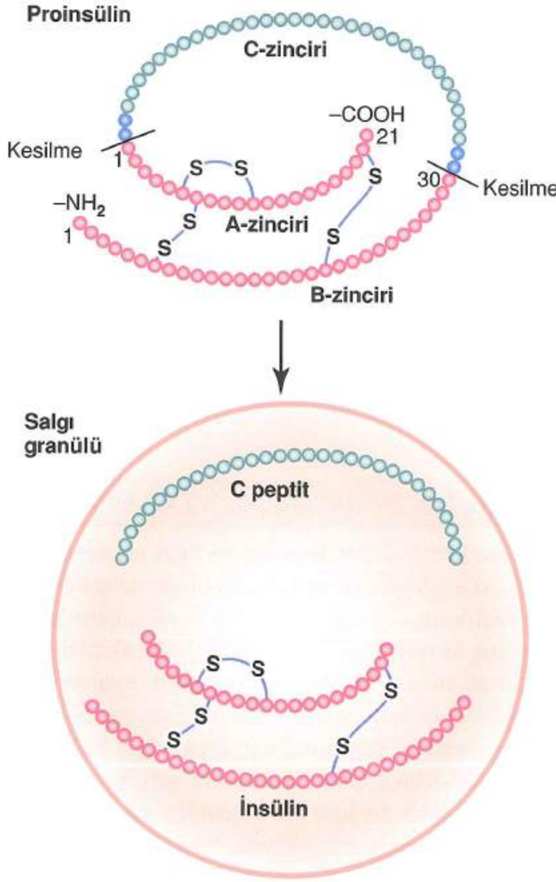
İnsülin ilk kez 1922'de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiş ve ağır diyabet hastalarını bir gecede ölüme mahkûm olmaktan kurtarıp hemen hemen normal bir yaşama kavuşturmuştur. Tarihsel olarak "kan şekeri" ile birlikte anılan insülin, bunu haklı kılacak şekilde, karbonhidrat metabolizması üzerinde yaygın bir etki gösterir. Öte yandan, yağ metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan asidoz ve arteriyoskleroz gibi tablolar, diyabetli bir hastada morbidite ve ölümün klasik nedenleri arasında sayılmaktadır. Yine uzun süredir diyabeti olan hastalarda, protein sentezleyebilme yeteneğindeki azalma, doku kaybı yanında birçok hücresel işlevlerde bozukluklara yol açar. Bu nedenle insülinin yağ ve protein metabolizmasını karbonhidrat metabolizması kadar etkilediği de açıktır.

İNSÜLİN ENERJİ FAZLALIĞINA EŞLİK EDEN BİR HORMONDUR

İzleyen birkaç sayfada insülini tartışırken de belirgin bir şekilde ortaya çıkacağı üzere, insülin salgılanmasına enerji fazlalığı eşlik etmektedir. Yani, başta karbonhidrat olmak üzere, diyette enerji verici gıdaların bol miktarda



Şekil 79-1. Pankrestaki Langerhans adacığının fizyolojik anatomisi.



Şekil 79-2. Pankreasın beta hücrelerinin Golgi aygıtında, birbirine disülfit bağıyla bağlanan A ve B zincirlerinden oluşan insülin ve bağlayıcı peptidinden (C peptid) oluşan insan proinsülin molekülünün şeması. Granüllerin içinde bir arada paketlenen C peptit ve insülin, az miktarda proinsülinle beraber eşmolaritede salgılanır.

bulunması, fazla miktarlarda insülin salgılanmasına neden olur. İnsülin, daha sonra gereksinim fazlası enerji maddelerinin depolanmasında önemli bir rol oynar. Aşırı miktarda karbonhidratın bulunduğu durumlarda, bunun temel olarak karaciğer ve kaslarda glikojen şeklinde depolanmasına neden olur. Öte yandan, glikojen şeklinde depo edilemeyen karbonhidrat fazlasının geri kalan kısmı, insülinin etkisiyle yağlara çevrilerek yağ dokusunda depo edilir. Proteinlere gelince; insülinin hücrelere amino asit alımını ve amino asitlerin doğrudan proteinlere dönüşümünü artırıcı etkisi vardır. Buna ek olarak, insülin hücrelerin içindeki proteinlerin yıkımını da baskılar.

İNSÜLİNİN KİMYASAL YAPISI VE SENTEZİ

İnsülin küçük bir proteindir. Molekül ağırlığı 5808 olan insan insülini, **Şekil 79-2**'de gösterildiği üzere, birbirine disülfit köprüleri ile bağlanmış iki amino asit zincirinden oluşmuştur. Bu iki amino asit zincirin birbirinden ayrılması durumunda, insülin molekülü işlevsel etkinliğini de yitirir.

İnsülin, beta hücrelerinde Bölüm 3'de anlatılan protein sentezine ait bilinen hücreiçi mekanizmalarından geçerek, *preproinsülini* oluşturmak üzere, endoplazmik retikuluma tutunmuş ribozomların insülin RNA'sını translasyonu ile başlar. Molekül ağırlığı yaklaşık 11.500 olan ilk preproinsülin, daha sonra endoplazmik retikulumda A, B ve C peptit isimli 3 peptid zincirlerinden oluşan yaklaşık 9000 molekül ağırlığındaki proinsüline dönüşür. Proinsülinin büyük bölümü, insülini oluşturmak üzere Golgi aygıtında yeniden kesilir; birbirine disülfit bağlarıyla ile bağlı A ve B zincirleri ve C zinciri peptidi, ya da bağlayıcı peptit (C peptidi) oluşur. İnsülin ve C peptidi salgı granülleri içinde paketlenir ve ekimolar miktarında salgılanırlar. Ürünün salgılanan son biçiminin yaklaşık %5-10'luk kısmı hala proinsülin biçimindedir.

Proinsülin ve C peptidin insüline benzer herhangi bir etkisi yoktur. Ancak C peptit büyük bir olasılıkla G-proteini ile eşleşmiş zar reseptörü olan bir özel yapıya bağlanır ve başta sodyum-potasyum ATPaz ile endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz olmak üzere en az iki enzim sisteminin aktive olmasına neden olur. Bu enzimlerin çok sayıda fizyolojik işlevi olmakla beraber, C peptidin bu enzimlerin düzenlenmesi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

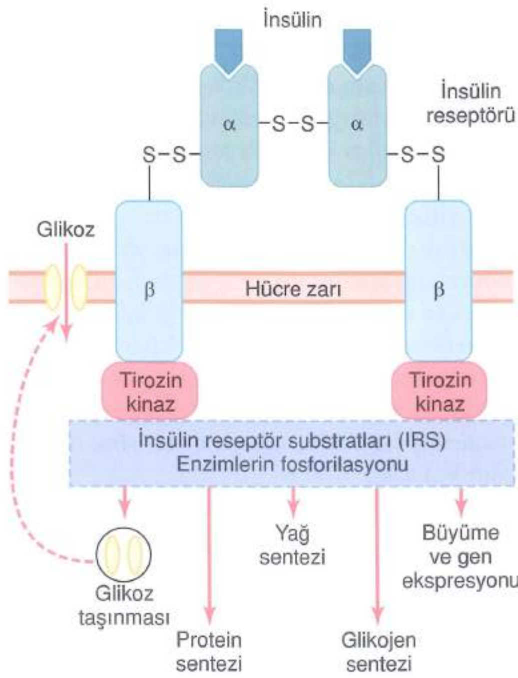
C peptit seviyesinin radyoimmün ölçüm yöntemiyle ölçülmesi sayesinde, insülin ile tedavi edilen diyabetik hastaların, kendi ürettikleri insülin miktarını tayin etmek mümkün olabilmektedir. İnsülin yapabilme yeteneği olmayan Tip 1 diyabet hastalarında C peptit seviyeleri de genellikle çok azalmıştır.

İnsülin kana salgılandığında dolaşımda neredeyse tümüyle serbest formda dolaşır. Plazmadaki ortalama yarı ömrü sadece 6 dakika kadar olduğundan, 10-15 dakika içinde plazmadan temizlenir. Hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanmış olan bölümü dışında kalan insülinin tamamı başta karaciğer olmak üzere, azalan oranlarda böbrek, kas ve çok az miktarda da diğer dokularda bulunan *insülinaz* enzimi ile yıkılır. İnsülinin kontrol işlevlerinin çabuk sona erdirilmesi, bu işlevlerinin başlaması kadar önem taşıdığından, plazmadan hızla uzaklaştırılmasının ayrı bir önemi vardır.

HEDEF HÜCRE RESEPTÖRLERİNİN İNSÜLİN TARAFINDAN AKTİVE EDİLMESİ VE SONRASINDA OLUŞAN HÜCRESEL ETKİLER

İnsülinin hedef hücrelerdeki etkilerinin başlayabilmesi için insülinin öncelikle 300.000 molekül ağırlıklı bir zar reseptör proteinine bağlanarak onu aktive etmesi gerekir (**Şekil 79-3**). Sonrasında oluşan ardışık etkileri, aktive olmuş bu reseptör sağlar.

İnsülin reseptörü birbirlerine disülfit köprüleriyle bağlanmış 4 alt birimin biraraya gelmesinden oluşmuştur: *İki alfa alt birim* bütünüyle hücre zarının dışında yer alırken, *iki beta alt birimi* hücre zarını geçerek sitoplazmaya doğru uzanmaktadır. İnsülin hücre dışındaki alfa alt birimlerine bağlanırken, hücreiçine uzanan beta alt birimleri de, aralarında kurulu köprüler sayesinde otofosforilasyona uğrar. İnsülin reseptörü bu özelliği nedeniyle, Bölüm 75'te tartışılan *enzime-kenetli reseptörlerin* bir



Şekil 79-3. İnsülin reseptörünün şematik görünümü. İnsülin, reseptörün α-alt birimine bağlandığında β-alt biriminin otofosforilasyonu tirozin kinaz aktivitesini başlatır. Reseptörün tirozin kinaz aktivitesinin başlaması, glikoz, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen ve aralarında insülin reseptör substratlarının da bulunduğu enzimlerin aktivitelerini artıran ya da azaltan hücreiçi otofosforilasyonu başlatır. Örneğin, glikoz taşıyıcıları, glikozun hücreiçine girişini kolaylaştırmak üzere, hücre zarına hareket eder.

örneğini oluşturur. Reseptörün beta alt biriminin otofosforile olması, yerel bir *tirozin kinazı* aktive eder, daha sonra aralarında *insülin-reseptör substratlarının* da (İRS) bulunduğu çok sayıda hücreiçi enzimin fosforilasyonuna neden olur. IRS'nin farklı tipleri (örn. IRS-1, İRS-2, İRS-3) farklı dokularda ifade edilir. Olayın net etkisi, bu enzimlerden bazılarının etkinleşmesi sağlanırken, bazılarının da etkinliğini yitirmesidir. Sonuçta insülin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında istenilen etkileri oluşturmak üzere hücreiçi metabolik makinayı yönetir. İnsülinin uyarısı ile ortaya çıkan son etkiler şu şekilde sıralanır:

1. İnsülinin zar reseptörüne bağlanmasını izleyen saniyeler içinde, vücuttaki hücrelerin yaklaşık %80'inin zarlarında glikoza karşı belirgin bir geçirgenlik artışı olur. Bu durum özellikle kas ve yağ hücreleri için doğru iken *beyindeki nöronların büyük çoğunluğu için geçerli değildir.* Hücreiçine taşınan glikoz derhal fosforile olur ve karbonhidrat metabolizma işlevlerinin tümünde kullanılacak bir substrat haline gelir. Artmış glikoz taşınmasının çok sayıda hücreiçi vezikülünün hücre zarı ile birleştirilmesi sonucu gerçekleştiğine inanılmaktadır; bu veziküllerde hücre zarına bağlanan ve hücreiçine glikoz taşınmasını kolaylaştıran çok sayıda glikoz taşıyıcı protein molekülü bulunur. Ortamda insülin kalmadığında, bu veziküller yaklaşık 3-5 dakika içinde hücre zarından ayrılırlar ve gerektiğinde tekrar tekrar kullanılmak üzere hücrenin içine geri döner.
2. Hücre zarının pek çok amino asitle beraber, potasyum ve fosfat iyonlarına geçirgenliğini artırması, bu maddelerin hücreiçine taşınmasına neden olur.
3. Yavaş etkileri ise 10-15 dakikalık süre içinde birçok hücreiçi metabolik enzimin etkinlik düzeylerini değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. Bu etkilerin ana nedeni, enzimlerin fosforilasyon durumlarında meydana gelen değişikliklerdir.
4. Çok daha yavaş etkiler ise saatler ve hatta günler boyu devam eder. Bunlar ribozomlarda yeni proteinler oluşturmak üzere m-RNA'ların translasyon hızlarındaki değişikliklerden kaynaklanırken, hücre çekirdeğindeki DNA'nın transkripsiyon hızındaki değişikliklere bağlı olarak daha da yavaş etkiler ortaya çıkar. Bu yolla insülin, metabolik etkilerini gösterebilmesini sağlayacak hücre enzim makinesini büyük ölçüde yeniden biçimlendirmiş olur.

İNSÜLİNİN KARBONHİDRAT METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

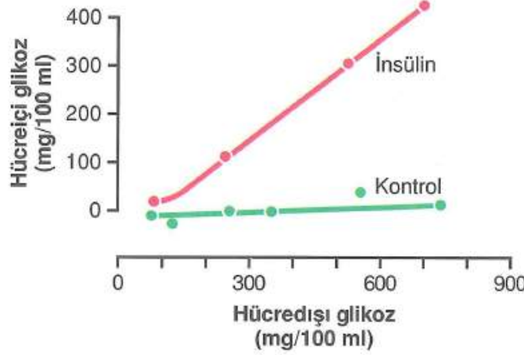
Fazla miktarda karbonhidrat içeren bir besinin alınmasından hemen sonra kana geçen glikoz, bu bölümün ilerleyen kısmında ayrıntılı olarak ele alınacağı üzere, hızla insülin salgılanmasına neden olur. İnsülin, daha sonra glikozun vücuttaki hemen hemen bütün dokular ve özellikle kaslar, yağ dokusu ve karaciğer tarafından hızla alınmasına, depolanmasına ve kullanılmasına neden olur.

İnsülin Kasta Glikozun Tutulmasını ve Metabolizmasını Artırır

Günün büyük bir bölümünde kas dokusu enerji gereksinimini glikoz yerine yağ asitlerinden sağlar. Bu durumun ana nedeni normal dinlenme halindeki kas zarının, insülinle kas lifi uyarılmadığı süre içerisinde, glikoza çok az geçirgen olmasıdır; öğünler arasında önemli miktarda glikozun kas hücrelerinin içine girmesini sağlayacak kadar insülin salgılanmaz.

Bununla birlikte, kasın glikoz kullanımı iki özel durumda ciddi artış gösterir. Bunlardan birincisi, orta veya ağır şiddette yapılan egzersizdir. Egzersiz sırasında fazla miktarda insüline gereksinim olmadan glikoz kullanımının artmasının nedeni, kas kasılmalarının hücreiçinde depolanmış olan *glikoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4)* hücre zarına yer değiştirmesini sağlaması ve hücreye glikoz difüzyonunu kolaylaştırmasıdır.

Büyük miktarda glikozun kaslar tarafından tüketildiği ikinci özel durum, bir öğünü izleyen birkaç saatlik zaman dilimidir. Bu sürede kan glikoz konsantrasyonu artar ve pankreas büyük miktarda insülin salgılar. İnsülinin salgısındaki artış, glikozun kas hücreleri içine hızla taşınmasına neden olur ve bu durum, daha sonra da tartışılacak olan mekanizmalarla, kas hücresinin glikozu, yağ asitlerine oranla daha fazla kullanmasına neden olur.



Şekil 79-4. İnsülinin kas hücreleri içindeki glikoz konsantrasyonunu artırıcı etkisi. İnsülin yokluğunda (kontrol), yüksek hücredışı glikoz konsantrasyonuna karşın, hücreiçi glikoz konsantrasyonunun hemen hemen sıfır düzeyinde kaldığına dikkat ediniz. *(Veri Eisenstein AB.: The Biochemical Aspect of Hormone Action. Boston, Little, Brown 1964'dan alınmıştır)*

Kasta Glikojen Depolanması. Öğün sonrası egzersizin yapılmadığı ve kas dokusuna gereksinimden daha fazla glikozun girdiği durumlarda, glikozun büyük kısmı enerji elde etmek amacıyla kullanılamayacağından, konsantrasyonunun %2-3'e kadar olan bölümü kas glikojeni şeklinde depolanır. Daha sonra glikojen enerji üretimi için kas tarafından kullanılabilir. Glikojen kaslar için özellikle kısa süreli büyük enerji gerektiren dönemlerde faydalı olmakta ve glikojenin glikolitik yol ile laktik aside yıkılması sırasında oksijenin kullanılmadığı birkaç dakikalık anaerobik enerji patlamalarının gerçekleştirmesini sağlamaktadır.

İnsülinin Kas Hücresi Zarından Glikoz Taşınmasını Kolaylaştırıcı Etkisinin Ölçülebilir Sonuçları

İnsülinin kasın hücre zarı üzerinde glikoz taşınmasını kolaylaştırmadaki ölçülebilir etkisine ait deney sonuçları **Şekil 79-4**'de gösterilmiştir. "kontrol" olarak işaretlenmiş alttaki eğri, hücre dışı glikoz konsantrasyonunun 750 mg/100 ml'ye kadar yükselmesine karşın, hücreiçindeki serbest glikoz konsantrasyonunun neredeyse sıfır olarak kaldığını göstermektedir. Bunun aksine, "insülin" olarak işaretlenmiş eğri, ortama insülin eklendiğinde hücreiçi glikoz konsantrasyonunun 400 mg/100 ml'ye kadar yükseldiğini göstermektedir. Yani insülin, istirahatteki kas hücresi içine glikozun taşınma hızını en azından 15 kat artırabilmektedir.

İnsülin Karaciğerde Glikoz Tutulmasını, Depolanmasını ve Kullanılmasını Artırır

İnsülinin bütün etkileri içinde en önemli olanlarından biri de, yemekten sonra emilen glikozun büyük bölümünü karaciğerde derhal glikojen halinde depo ettirmesidir. Daha sonra öğünler arasında, bir başka ifadeyle kişinin gıda almadığı ve kan glikoz konsantrasyonunun düşmeye başladığı dönemde, insülin salgısı hızla azalırken, karaciğerdeki glikojeninin parçalanması sonrasında serbest kalan glikoz, kan glikoz konsantrasyonunun çok düşük değerlere inmesini engellemek üzere kana geri verilir.

İnsülinin, karaciğer tarafından glikozun tutulup ve depolanmasına neden olduğu mekanizma, neredeyse eşzamanlı olarak çalışan birçok basamakla açıklanır:

1. İnsülin, karaciğer glikojenini glikoza parçalayan ana enzim *olan karaciğer fosforilazını* inaktive eder. Bu inaktivasyon karaciğer hücrelerinde depolanmış glikojenin yıkılmasını önler.
2. İnsülin karaciğer hücrelerine difüze olduktan sonra, glikozun başlangıç fosforilasyonu için gereken enzimlerden biri olan *glikokinaz enziminin aktivitesini artırarak* karaciğer hücrelerinin *kandan glikoz almasını hızlandırır*. Fosforillenmiş glikozun hücre zarından geriye difüze olamaması, glikozun karaciğer hücresi içinde *geçici* bir süre hapsedilmesine yol açar.
3. İnsülin, monosakkarit birimlerden glikojen molekülleri oluşturmak üzere, başta polimerizasyondan sorumlu *glikojen sentaz* olmak üzere glikojen sentezini sağlayan enzimlerin etkinliğini de artırır.

Bütün bu etkinliklerin net sonucu, karaciğerde glikojen miktarının artmasıdır. Depo glikojen miktarı karaciğer kütlesinin yaklaşık %5-6'sına kadar ulaşabilir ve bu rakam tüm karaciğerde yaklaşık 100 gr depolanmış glikojene karşılık gelir.

Karaciğerden Öğünler Arasında Glikoz Salınır. Öğünler arasında kan glikoz düzeyi düşmeye başladıktan sonra, karaciğerden kana glikoz salınmasını sağlayacak birkaç olay gerçekleşir:

1. Kan glikoz seviyesinin düşmesi, pankreastan insülin salgısında da azalmaya neden olur.
2. İnsülin yokluğunda, yukarıda glikojen depolanması için sıralanan etkilerin tümü tersine dönerken, özellikle karaciğerde glikojen sentezi durur ve karaciğerin kandan daha fazla glikoz alması engellenir.
3. İnsülin yokluğu (daha sonra tartışılacak olan glukagon artışıyla beraber), glikojenin *glikoz fosfata* parçalanmasına neden olan *fosforilaz enzimini* aktive eder.
4. İnsülin tarafından baskılanan *glikoz fosfataz* enzimi, insülin yokluğunda aktif hale geçerken, fosfat kökünün glikozdan koparak uzaklaştırılması, serbest glikozun kana geri difüze olmasına neden olur.

Böylece, karaciğer yemek sonrası fazla miktardaki glikozu kandan uzaklaştırır, öğünler arasında kan glikoz konsantrasyonu düştüğünde ise bu glikozu kana geri verebilir. Basitçe bir öğün içindeki glikozun yaklaşık %60'ı bu yolla karaciğerde depolanıp daha sonra geri verilebilir.

İnsülin Karaciğerde Aşırı Miktardaki Glikozun Yağ Asitlerine Dönüşümünü Artırır ve Glikoneojenezi İnhibe Eder. Karaciğer hücrelerine, glikojen şeklinde depo edebileceğinden veya hepatositlerin kendi

metabolizmasında kullanabileceğinden daha fazla glikoz girdiğinde, *insülin bu fazla glikozun tümünün yağ asitlerine dönüştürülmesini hızlandırır.* Bu yağ asitleri daha sonra çok düşük yoğunluktaki lipoproteinler içinde trigliserit olarak paketlenirler ve kan yoluyla yağ dokusuna taşınarak yağ şeklinde depolanırlar.

İnsülin, aynı zamanda glikoneojenez için gereken temel karaciğer enzimlerinin miktarını ve aktivitelerini azaltarak *glikoneojenezi de baskılar.* Bununla birlikte, söz konusu etkinin belirli bir kısmından da, insülinin kas ve diğer karaciğer dışı dokulardan amino asitlerin serbestleşmesini baskılamasına bağlı olarak, glikoneojenez için gereken öncül maddelerin miktarının azalması sorumludur. İnsülinin protein metabolizması üzerine olan etkisiyle ilişkili bu fenomen ileride tartışılacaktır.

İnsülinin Beyin Glikoz Alımı ve Kullanımında Etkisi Yoktur

Beyin, insülinin glikozun alımı ve kullanımı üzerine pek az etki yapması nedeniyle, vücuttaki diğer dokulardan oldukça farklıdır. Bunun yerine, *beyin hücrelerinin çok önemli bir bölümü normalde glikoza geçirgendir ve glikozu insülin olmaksızın da kullanabilir.*

Beyin hücreleri, normalde enerji kaynağı olarak sadece glikozu kullanmaları ve yağlar gibi diğer enerji kaynaklarını kolay kullanamamaları nedeniyle, vücuttaki diğer hücrelerden farklılık gösterir. Dolayısıyla, kan glikoz düzeyinin daima kritik bir düzeyin üzerinde sürdürülmesi şarttır ve bu olay kan glikoz kontrol sisteminin en önemli işlevlerinden biridir. Kan glikoz düzeyinin, 20-50 mg/100 ml arasındaki çok düşük düzeylere inmesi durumunda bayılma, konvülsiyonlar, hatta komaya yol açan ve ilerleyici sinirsel iritabilite bulgularıyla tanımlanan *hipoglisemik şok* semptomları gelişir.

İnsülinin Diğer Hücrelerin Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

İnsülin; kas hücresindeki glikoz taşınma ve kullanılması üzerindeki etkisine benzer şekilde, diğer hücrelerin de büyük çoğunluğunda (yukarıda anlatılan beyin hücreleri dışında) glikozun taşınmasını ve kullanımını artırır. Glikozun yağ hücreleri içine taşınması, temelde yağ molekülünün gliserol kısmı için gereken substratı sağlar. Böylece insülin, dolaylı da olsa, bu hücrelerde yağ depolanmasını bu yolla artırır.

İNSÜLİNİN YAĞ METABOLİZMASINA ETKİSİ

İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan akut etkileri kadar belirgin olmamakla birlikte, yağ metabolizması üzerindeki etkileri de, uzun dönemde, karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri kadar önemlidir. Burada özellikle çok çarpıcı olan nokta, *insülin eksikliğinin* uzun dönemde şiddetli ateroskleroza neden olması ve bunun da çoğunlukla kalp krizleri, serebral inmeler ve diğer damar bozukluklarına yol açmasıdır. Ancak öncelikle insülinin yağ metabolizması üzerine olan akut etkilerini tartışalım.

İnsülin Yağ Sentezini ve Depolanmasını Hızlandırır

İnsülin, adipoz dokuda yağ depolanmasına yol açan çok sayıda etkiye sahiptir. Birincisi, insülin vücut dokularının çoğunda glikoz tüketimini artırdığından, yağ kullanımını kendiliğinden azaltır; yani yağ koruyucu bir etkisi vardır. Bununla birlikte, insülin yağ asidi sentezini de hızlandırırken, özellikle hızlı enerji kaynağı olarak tüketilebileceğinden daha fazla glikoz alınması durumunda, yağ sentezi için fazladan substrat da sağlanmış olur. Söz konusu sentez aşamalarının hemen tamamı karaciğer hücreleri içinde gerçekleşir ve üretilen yağ asitleri daha sonra kan lipoproteinleri yoluyla karaciğerden depo edilecekleri yağ hücrelerine taşınırlar. Karaciğerde yağ asidi sentezini artıran çeşitli faktörler şunlardır:

1. *İnsülin glikozun karaciğer hücreleri içine taşınmasını artırır.* Karaciğer glikojen konsantrasyonunun %5-6 seviyesine ulaşması, glikojen sentezini baskılar. Bu aşamada, karaciğer hücrelerine girmiş olan glikozun tamamı yağ üretimi için kullanılmaya başlar. Glikoz önce glikolitik yolda pirüvata yıkılır ve pirüvat daha sonra, yağ asitlerinin sentezinde substrat olarak kullanılacak olan asetil koenzim A (asetil-KoA)'ya çevrilir.
2. *Aşırı miktarda glikoz enerji için kullanıldığında, sitrik asit döngüsü fazla miktarda sitrat ve izositrat iyonu oluşmasına neden olur.* Bu iyonlar, yağ asidi yapımının ilk basamağı olan *malonil-KoA*'yı oluşturmak üzere, asetil-KoA'nın karboksilasyonu için gereken enzim olan *asetil-KoA karboksilazı* doğrudan aktive eder.
3. *İzleyen aşamada yağ asitlerinin büyük bir bölümü karaciğerde sentezlenir* ve depo yağların bilinen tipi olan *trigliseritleri oluşturmada kullanılırlar.* Bunlar karaciğer hücrelerinden kana lipoproteinler içinde salgılanır. İnsülin yağ dokusunun kapiller duvarlarında yer alan ve trigliseritleri yağ asitlerine parçalayan *lipoprotein lipazı* aktive ederken, bu parçalanma sonucu ortaya çıkan yağ asitleri, yağ hücreleri içine emilebilir ve bu hücrelerde tekrar trigliseritlere çevrilerek depolanır.

Yağ Hücrelerinde Yağın Depolanmasında İnsülinin Rolü. İnsülinin yağ hücrelerinde yağın depolanmasını sağlayan iki temel etkisi bulunur:

1. *İnsülin, hormona-duyarlı lipazın etkisini baskılar.* Lipaz, yağ hücrelerinde daha önceden depolanmış olan trigliseritlerin hidrolizini sağlayan bir enzimdir. Bu nedenle yağ dokusundan kana yağ asitlerinin serbestlenmesi de baskılanmış olur.
2. İnsülin, glikozun kas hücreleri içine taşınmasını artıran yola benzer bir yolla, *glikozun hücre zarından yağ hücreleri içine alınmasını hızlandırır.* Söz konusu glikozun bir kısmı daha sonra az miktarda yağ asidi yapımında kullanılırken, çok daha önemli bir bölümü α-gliserol fosfatı oluştururlar. Bu madde, yağ hücrelerinde yağın depo şekli olan trigliseritleri oluşturmak üzere, yağ asitleri ile

birleşecek olan *gliserolü* oluşturur. Dolayısı ile insülinin bulunmadığı durumlarda karaciğerde çok miktarda yağ asidi depo edilmiş olmasına karşın, lipoproteinlerle taşınması neredeyse tümüyle durur.

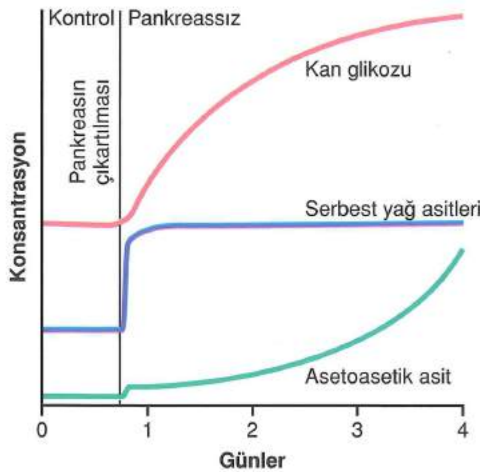
İnsülin Eksikliği Yağların Enerji İçin Kullanımını Artırır

İnsülin yokluğunda enerji sağlayabilmek için yağların bütün yönleriyle yıkımı ve kullanımı önemli oranda artar. Bu olay insülin salgılanmasının en aza indiği öğünler arası dönemde normal olarak görülmekle beraber, insülin salgılanmasının hemen hemen sıfır olduğu diyabetes mellitus hastalarında çok belirgin bir hal alır. Bu durumun yarattığı etkiler aşağıda açıklanmıştır.

İnsülin Eksikliği Depo Yağın Lipolizine ve Serbest Yağ Asitlerinin Serbestlenmesine Neden Olur. İnsülin yokluğunda, insülinin yukarıda anlatılan ve yağların depolanmasına yol açan etkilerinin tümü tersine döner. Bunlardan en önemlisi, yağ hücrelerindeki *hormona-duyarlı lipaz* enziminin güçlü biçimde aktive olmasıdır. Bu enzimin aktivasyonu depo edilmiş trigliseritlerin hidrolizine ve bunun sonucunda kana fazla miktarda yağ asiti ile gliserol salınmasına neden olur. Böylece plazma serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu dakikalar içinde artar. Sonuçta serbest yağ asitleri, beyin dışında vücuttaki hemen bütün dokular tarafından kullanılan ana enerji maddesi olma niteliği kazanır.

Şekil 79-5 insülin yokluğunun plazma serbest yağ asitleri, glikoz ve asetoasetik asit konsantrasyonuna olan etkisini göstermektedir. Burada dikkat edilecek nokta, pankreas çıkarıldıktan hemen sonra plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunun yükselmeye başladığı ve bu artışın glikoz konsantrasyonundaki artıştan çok daha hızlı olduğudur.

İnsülin Eksikliği Plazma Kolesterol ve Fosfolipit Konsantrasyonlarını Artırır. İnsülin eksikliğine bağlı olarak yağ asitlerinin plazmadaki miktarının aşırı artması, karaciğerde yağ asitlerinin metabolizmasının iki ana ürünü olan fosfolipitler ve kolesterola dönüştürülmesini de hızlandırır. Bu iki madde ile birlikte karaciğerde oluşan aşırı miktardaki trigliserit, lipoproteinlerin içinde kana verilir. Bazı durumlarda plazma lipoprotein konsantrasyonu insülin yokluğunda normalin üç katı kadar artar ve toplam plazma lipit konsantrasyonu normal değeri olan %0,6'nın üzerine çıkar. Bu yüksek lipit konsantrasyonu —özellikle de yüksek kolesterol konsantrasyonu—ağır diyabeti olan kişilerde ateroskleroz gelişme hızını artırır.



Şekil 79-5. Pankreası çıkarmanın kan glikozu, plazma serbest yağ asitleri ve asetoasetik asidin yaklaşık konsantrasyonu üzerine etkisi.

İnsülin Eksikliğinde Yağların Aşırı Kullanımı Ketozis ve Asidoza Neden Olur. İnsülin yokluğu karaciğer hücrelerinde aşağıdaki nedenlerden dolayı aşırı miktarda *asetoasetik asit* üretilmesine neden olur: Karaciğer hücrelerinde yağ asitlerinin çok miktarda bulunduğu, buna karşın insülin eksikliğinin olduğu durumlarda, yağ asitlerinin mitokondriler içinde taşınmasından sorumlu karnitin taşıma mekanizmasının aktivitesi artmaya başlar. Mitokondrilerde yağ asitlerinin beta oksidasyonunun hızlanması, büyük miktarlarda asetil-KoA serbestlenmesine neden olur. Fazla asetil-KoA'nın önemli bir bölümü daha sonra yoğunlaşarak asetoasetik asiti oluşturur ve izleyen aşamada bu madde de dolaşıma verilir. Dolaşımdaki asetoasetik asitin büyük bir kısmı periferdeki hücrelerin içine girer ve tekrar asetil-KoA'ya çevrilip olağan yoldan enerji üretimi için kullanılır.

Aynı zamanda insülin yokluğu, periferik dokularda asetoasetik asit kullanımını da inhibe eder. Bu durum, karaciğerden dokuların metabolize edebileceklerinden çok daha fazla asetoasetik asit serbestleşmesine neden olur. **Şekil 79-5**'de gösterildiği üzere, asetoasetik asit konsantrasyonu, insülin salgılanmasının durmasını izleyen günler içinde yükselir ve bazen 10 mEq/L'nin üzerine de çıkarak vücut sıvılarında ağır bir asidoza yol açar.

Bölüm 69'da da açıklandığı üzere, asetoasetik asitin bir kısmı β-hidroksibütirik asit ve *asetona* çevrilir. Asetoasetik asit ile birlikte bu iki maddeye *keton cisimleri* adı verilir ve bunların vücut sıvılarında aşırı miktarda bulunması durumuna *ketozis* denir. İleride ayrıntılarıyla açıklanacak ağır diyabetik olgularda, asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit çoğu kez ağır *asidoz* ve *koma* sonrası ölüme de yol açabilir.

İNSÜLİNİN PROTEİN METABOLİZMASI VE BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİ

İnsülin Protein Sentezini ve Depolanmasını Hızlandırır. Fazla miktarda besin maddesinin dolaşımda kullanıma hazır bulunduğu öğün sonrası birkaç saatlik süre içinde, karbonhidratlar, yağlar ve proteinler dokularda depolanır; bu sürecin normal devam edebilmesi için insüline gereksinim vardır. İnsülinin protein depolanmasını nasıl düzenlediği, glikoz ve yağın depolanma mekanizmaları kadar iyi anlaşılamamıştır. Bu konuda saptanan bazı doğrular aşağıda verilmiştir.

1. *İnsülin pek çok amino asitin hücre içine taşınmasını uyarır.* Amino asitler arasında en çok taşınanlar *valin, lösin, izolösin, tirozin ve fenilalanindir.* Böylece

insülin, büyüme hormonu ile birlikte amino asitlerin hücreler tarafından alınmasını artırır. Ancak, bu olaydan etkilenen amino asitlerin aynı amino asitler olma zorunluluğu da yoktur.

2. *İnsülin haberci RNA'nın translasyonunu artırır* ve böylece yeni proteinler oluşturur. İnsülin bilinmeyen bir yolla ribozom makinanın çalışmasını başlatır. İnsülin yokluğunda, insülin bir anlamda "açma-kapama" düğmesini kontrol ettiğinden, ribozomların çalışması durur.
3. *İnsülin* uzun dönemde, hücre çekirdeklerinde *seçilmiş DNA genetik dizgilerinin trankripsiyon hızlarını da artırır* ve böylece RNA miktarını ve dolayısıyla protein sentezini - özellikle karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin depolanması için gerekli enzimleri artırır.
4. *İnsülin proteinlerin katabolizmasını baskılar* ve böylece hücrelerden ve özellikle de kas hücrelerinden amino asit salgılanma hızını yavaşlatır. Bu olayın olası nedeni, insülinin hücresel lizozomlar aracılığı ile proteinlerin normal yıkımını azaltmasıdır.
5. *İnsülin karaciğerde glikoneojenez hızını*, glikoneojenezden sorumlu enzimlerin aktivitesini azaltarak *baskılar*. Glikoneojenezde glikoz yapımı için kullanılan en önemli substrat plazma amino asitleri olduğundan, glikoneojenezin baskılanması, vücudun protein depolarında amino asitlerin korunmasına yol açar.

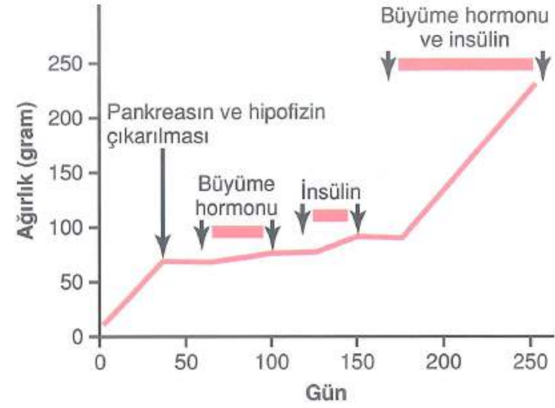
Özetle, insülin protein yapımını destekler ve proteinlerin yıkımını önler.

İnsülin Eksikliği Protein Tüketimine Neden Olur ve Plazma Amino Asitlerini Artırır

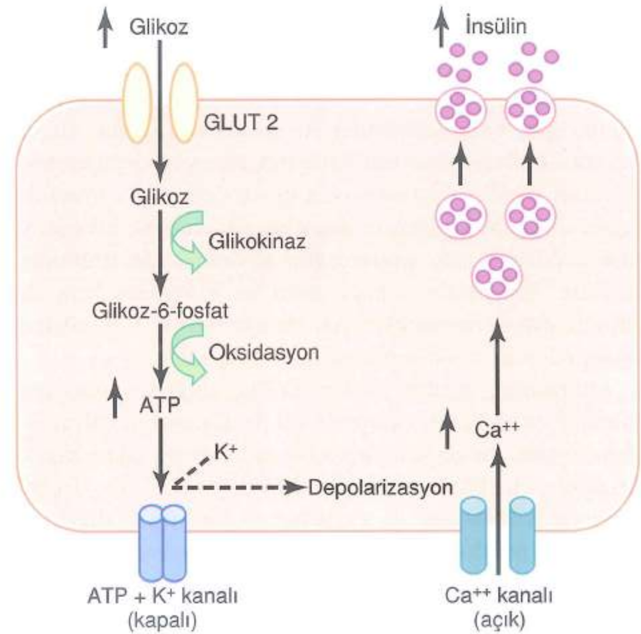
İnsülin yokluğunda, protein depolanması hemen hemen tümüyle durur. Protein katabolizması artarken, protein sentezi durur ve büyük miktarda amino asit plazmaya bırakılır. Plazma amino asit konsantrasyonu önemli oranda yükselir ve fazla amino asitlerin büyük bölümü ya doğrudan enerji üretimine katılır ya da glikoneojenezde substrat olarak kullanılırlar. Amino asitlerin yıkımı idrarla üre atımının artmasına da yol açar. Şiddetli diyabetin en önemli etkilerinden bir tanesi de protein kaybıdır. Bu durum ileri derecede kas zayıflığı ile birçok organın işlevlerinde bozukluklara neden olur.

İnsülin ve Büyüme Hormonu Büyümeyi Hızlandırmada Sinerjik Etki Gösterir.

İnsülin proteinlerin sentezi için gerekli olduğundan, herhangi bir hayvanın büyüyebilmesi için büyüme hormonu kadar, insüline de gereksinim vardır. **Şekil 79-6**'da pankreası çıkarılmış ve hipofizektomi yapılmış bir sıçanda, herhangi bir tedavi yapılmamasının büyümeyi hangi oranda yavaşlattığı görülmektedir. Daha da önemlisi, büyüme hormonu veya insülinin tek başına kullanılmasının, büyüme üzerinde hemen hemen hiç etkisi olmaz. Oysa bu iki hormonun birlikte uygulanması hayvanda dramatik bir büyümeye yol açar. Bu bilgi, her iki hormonunda farklı özgül işlevleri olmakla beraber, büyümenin hızlanmasında birbirlerinin etkilerini artırdığını göstermektedir. Belki de her iki hormonun bir arada bulunma zorunluluğunun küçük bir bölümü de, hormonlardan her birinin büyüme için gerekli olan farklı amino asitlerin hücre içine girişini hızlandırmasıdır.



Şekil 79-6. Pankreası ve hipofizi çıkarılmış sıçanda büyüme hormonu, insülin, büyüme hormonu artı insülinin büyüme üzerine etkileri.



Şekil 79-7. Glikozun pankreas beta hücrelerinin insülin salgılanmasını uyarıcı etkisinin temel mekanizması. GLUT, glikoz taşıyıcısı.

İNSÜLİN SALGILAMA MEKANİZMASI

Kan glikoz konsantrasyonundaki artış, insülin salgısının en önemli düzenleyicisi olmakla beraber, pankreas beta hücrelerinden insülin salgısını sağlayan temel hücresel mekanizmalar **Şekil 79-7**'de gösterilmektedir. Beta hücreleri, fizyolojik sınırlar içindeki kan glikoz konsantrasyonuyla orantılı olarak, hücre içine glikoz girişini sağlayan çok sayıda *glikoz taşıyıcısına* sahiptir. Hücre içindeki

glikoz, *glikokinaz* aracılığıyla fosforile olur ve glikoz-6-fosfata dönüşür. Bu fosforilizasyon aşaması, beta hücresinde glikoz metabolizmasının hız kısıtlayıcısı olarak görülürken, kan glikoz düzeyine göre glikozu algılayarak salgılanan insülin miktarını ayarlayan temel mekanizma şeklinde değerlendirilmektedir.

Glikoz-6-fosfat, bundan sonra hücrelerin *ATP'ye-duyarlı potasyum kanallarını* baskılayan adenozin trifosfatı (ATP) oluşturmak için okside edilir. Potasyum kanallarının kapanması hücre zarını depolarize eder ve böylece hücre zarındaki voltaj değişikliklerine duyarlı *voltaja-duyarlı kalsiyum kanalları* açılır. Hücreiçine kalsiyumun girişine yol açan bu etki sonucunda, depo edilmiş olan ve yapısında insülin bulunduran veziküller hücre zarıyla bütünleşir ve ekzositozla hücre dışı sıvıya insülin salgılanır.

Aralarında belirli amino asitlerin de olduğu başka besinlerinde beta hücrelerince metabolize edilmesi, hücreiçi ATP düzeyini artırıp insülin salgısını uyarır. Glukagon ve glikoz-bağımlı insülinotropik peptit (gastrik inhibitör peptit) gibi bazı hormonlar ile asetilkolin, farklı sinyal yollarını kullanıp hücreiçi kalsiyum düzeyini değiştirerek, glikozun insülin salgılanmasını uyarıcı etkisini artırmakla beraber, ortamda glikozun olmadığı durumlarda bu etkenlerin ciddi bir etki gösterdiğini söylemek de mümkün değildir. Aralarında somatostatin ve noradrenalinin de olduğu diğer hormonlar ise (α-adrenerjik reseptörleri aktive ederek) insülin ekzositozunu baskılar.

Sülfonilüre grubu ilaçlar ATP'ye duyarlı potasyum kanallarına bağlanıp aktivitelerini durdurarak insülin salgısını uyarır. Bu mekanizma sayesinde ortaya çıkan depolarizasyon insülin salgısını tetiklediğinden, bu ilaçlar, ilerleyen bölümlerde de tartışılacağı gibi, tip II diyabetli hastalarda insülin salgısını uyarmak amacıyla etkin olarak kullanılır. **Tablo 79-1**'de insülin salgısını artıran veya azaltan faktörlerin bir kısmı özetlenmektedir.

Tablo 79-1 Hücredışı Sıvının Önemli Bileşenleri ve Fiziksel Özellikleri.

İnsülin Salgısını Artıranlar	İnsülin Salgısını Azaltanlar
Kan glikozunun artması	Kan glikozunun düşmesi
Kan serbest yağ asitinin artması	Açlık
Kan amino asitlerinin artması	Somatostatin
Gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhibitör peptit)	α-Adrenerjik aktivite Leptin
Glukagon, büyüme hormonu, kortizol	
Parasempatik uyarı; asetilkolin	
β-Adrenerjik uyarı	
İnsülin direnci; obezite	
Sulfonilüre grubu ilaçlar (glibürid, tolbutamid)	

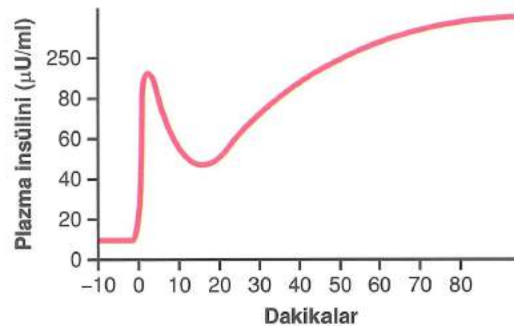
İNSÜLİN SALGISININ KONTROLÜ

Geçmişte insülin salgısının hemen tümüyle kan glikoz konsantrasyonu tarafından denetlendiğine inanılmaktaydı. Ancak insülinin protein ve yağ metabolizması ile ilgili işlevleri konusundaki bilgilerimizin giderek artması sonucunda, kandaki amino asitlerin ve diğer faktörlerin de insülin salgılanmasının kontrolünde önemli roller oynadığı anlaşılmıştır (**Tablo 79-1**).

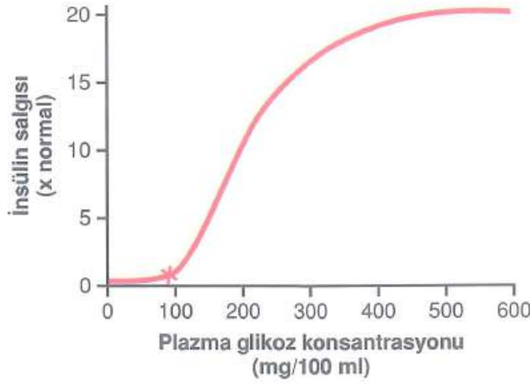
Kan Glikoz Düzeyinin Artması İnsülin Salgılanmasını Uyarır. Normalde açlık kan glikozu 80-90 mg/100 ml düzeyindeyken, insülin salgılanma hızı, fizyolojik etkinliği oldukça düşük olan 25 ng/dakika/kg vücut ağırlığı seviyesindedir. Plazma insülin konsantrasyonuna ait verilerin gösterildiği **Şekil 79-8**'de görüldüğü gibi, kan glikoz konsantrasyonunun normalin 2-3 katına aniden yükselmesi ve bu düzeyde kalmaya devam etmesi, insülin salgılanmasında da iki aşamalı bir artışa yol açar.

1. Kan glikozunun akut yükselmesini izleyen 3-5 dakika içinde plazma insülin konsantrasyonu, hemen hemen 10 kat artar. Bunun nedeni, Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde daha önceden üretilmiş halde bulunan insülinin kana hızla boşaltılmasıdır. Ancak, başlangıçtaki bu yüksek salgı hızı devam etmez ve insülin konsantrasyonu 5-10 dakika içinde yarıya kadar gerileme gösterir.
2. Yaklaşık 15 dakika sonra, insülin salgısında ikinci bir artış görülür ve 2-3 saatte yeni bir platoya erişilir ve bu evredeki salgı hızı başlangıç fazından da fazladır. Bu artışın nedeni, hem daha önceden yapılmış olan insülinin salgılanması, hem de hücrelerde yeni insülin sentezleyen ve serbestleştiren enzim sisteminin aktive olmasıdır.

Kan Glikoz Konsantrasyonu ile İnsülin Salgı Hızı Arasındaki Geribildirim İlişkisi. Kan glikoz konsantrasyonunun 100 mg/100 ml'nin üzerine çıktığı durumlarda, insülin salgı hızı hızla artarken, **Şekil 79-9**'de gösterildiği gibi kan glikoz konsantrasyonu 400-600



Şekil 79-8. Kan glikoz düzeyinin normal sınırın 2-3 katına aniden çıkması sonrasında plazma insülin konsantrasyonunda gözlenen artış. Başlangıçta insülin konsantrasyonunda hızlı bir artış olduğuna ve izleyen 15-20 dakikalık süre sonrasında gecikmiş ama daha yüksek ve sürekli bir yükselme olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 79-9. Farklı plazma glikoz düzeylerindeki yaklaşık insülin salgısı.

mg/100 ml olduğunda, insülin salgı hızı bazal seviyenin 10-25 katına kadar artabilen bir tepe seviyesine ulaşır. Yani insülin salgılanmasında, glikoz ile uyarıldıktan sonra, hem salgı hızındaki artış hem de salgılanan miktar anlamında, çarpıcı bir değişiklik gözlenir. Daha da ilginç olan bir diğer konu ise insülin salgısının, kan glikoz konsantrasyonunun açlık düzeyine inişini izleyen 3-5 dakika içinde, neredeyse salgılanması kadar hızlı sonlanmasıdır.

Kan glikoz konsantrasyonundaki artışa yanıt olarak insülin salgısının artması, kan glikoz konsantrasyonunu düzenleyen son derece önemli bir geribildirim mekanizmasının varlığıyla sağlanabilir. Yani kan glikozundaki artış, insülin salgısını artırır ve insülin de glikozun karaciğer, kas ve diğer hücreler içine taşınmasını hızlandırarak kan glikoz konsantrasyonunun tekrar normal değere dönmesini sağlar.

İnsülin Salgısını Uyaran Diğer Etkenler

Amino Asitler. Bazı amino asitler de, insülin salgılanmasını aynı yüksek kan glikozu gibi uyarıcı etki gösterir. Bunlar içinde en güçlü etkiye sahip olanlar *arjinin* ve *lizin'dir.* Etki, bazı yönleriyle, glikozun insülin salgısını uyarmasından farklılık gösterir: Kan glikoz düzeyinde herhangi bir değişiklik olmaksızın amino asit uygulaması insülin salgısında küçük bir artışa neden olur. Ancak, amino asitler kan glikoz konsantrasyonu yükseldiği anda verilecek olursa, glikozun insülin salgılanmasını uyarıcı etkisi, bu amino asitlerin varlığında beklenilenin iki katı kadar artabilir. Bu, *glikozun insülin salgısını uyarma etkisinin amino asitler tarafından güçlü biçimde artırıldığının göstergesidir.*

İnsülinin amino asitlerin doku hücrelerine taşınmasını ve hücreiçi protein yapımını hızlandırıcı etkisi nedeniyle, salgılanmasının amino asitler tarafından uyarılmasının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Artan insülin salgısı, karbonhidratların kullanılmasındaki önemli etkisine benzer şekilde, fazla miktardaki amino asitlerin uygun kullanımı için de önem taşımaktadır.

Gastrointestinal Hormonlar. Birçok önemli gastrointestinal hormonun—*gastrin, sekretin, kolesistokinin, glukagon benzeri peptid (GLP-1) ve glikoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP)*— insülin salgılanmasında orta şiddette bir artışa neden olur. Bu hormonlardan en güçlü etkiye sahip olduğu düşünülen iki tanesi, GLP-1 ve GIP, plazma glikoz seviyesindeki artışa yanıt olarak insülin salgılanmasını uyardıklarından, *inkretinler* olarak isimlendirilirler. Bunlar aynı zamanda, Langerhans adacıklarındaki alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını da baskılarlar.

Bu hormonlar birey yemek yedikten sonra gastrointestinal kanaldan salgılanır. Daha sonra besinlerden emilecek glikoz ve amino asitlere "ön hazırlık" olarak kan insülin düzeyinin artışına neden olurlar. Gastrointestinal kaynaklı bu hormonlar, genel olarak amino asitler gibi artmış kan glikozuna insülin yanıtının duyarlılığını artırır ve insülin salgılanma hızı da, kan glikoz düzeyi yükselirken, hemen hemen iki katına çıkar. Bu bölümün ilerleyen kısımlarında da tartışılacağı üzere, diyabetes mellitusun tedavisinde inkretinlerin etkisini taklit edecek ya da artıracak bazı ilaçlar geliştirilmiştir.

Diğer Hormonlar ve Otonom Sinir Sistemi. Aralarında *glukagon, büyüme hormonu, kortizol* ve daha az oranda da *progesteron* ve *östrojenin* olduğu hormonlar, insülin salgısını ya doğrudan uyarmakta ya da glikozun insülin salgılatıcı etkisini artırmaktadır. Söz konusu hormonların uyarıcı etkilerinin önemi, bunlardan herhangi birinin fazla miktarda uzun süre salgılanmasının nadiren Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde tükenmeye yol açarak diyabetes mellitusa neden olmalarıdır. Gerçekten de, bu hormonlardan bir kısmını belirli bir süre için yüksek farmakolojik dozlarda kullanan kişilerde çoğu kez diyabet gelişir. Diyabet, büyüme hormonu salgılayan tümörü bulunan dev veya akromegalik kişilerle, böbreküstü bezleri aşırı miktarda glikokortikoid salgılayan insanlarda özellikle yaygın olarak görülür.

Pankreas adacıklarının zengin bir sempatik ve parasempatik sinir inervasyonu bulunur. Hiperglisemik koşullarda, pankreasa giden parasempatik sinirlerin uyarılması insülin salgısını artırır, hipoglisemik koşullarda sempatik sinirlerin uyarılması glukagon salgılanmasını artırabilirken, insülin salgılanmasını da baskılar. Glikoz konsantrasyonun hipotalamus ve beyin sapındaki özelleşmiş sinirler yanında karaciğer gibi periferde yerleşmiş glikoz algılayan hücreler tarafından da izlendiğine inanılmaktadır.

KARBONHİDRAT VE LİPİT METABOLİZMALARI ARASINDAKİ "GEÇİŞLERDE" İNSÜLİNİN (VE DİĞER HORMONLARIN) ROLÜ

Daha önce yapılan tartışmalarda da belirtildiği üzere, insülinin enerji için karbonhidrat kullanımını arttırdığı, yağların kullanımını ise baskıladığı bilinmektedir. Bunun aksine, insülin eksikliği, beyin dokusu dışındaki diğer dokularda glikoz kullanımını azaltırken, temel olarak yağ kullanılmasına neden olur. Üstelik bu geçişlerin mekanizmasını denetleyen başlıca anahtar kan glikoz konsantrasyonudur. Glikoz konsantrasyonunun düştüğü durumlarda, insülin salgısı baskılanmakta ve beyin dışındaki hemen her dokuda enerji gereksinimi neredeyse bütünüyle yağlardan karşılanmaktadır. Glikoz konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda ise, insülin salgısı uyarılmakta

ve yağ yerine karbonhidrat kullanılmaktadır. Kandaki glikozun fazlası karaciğer glikojeni, karaciğer yağı ve kas glikojeni şeklinde depo edilmektedir. Bu nedenle insülinin vücuttaki en önemli işlevi, hücrelerin enerji elde edebilmesi amacıyla, bu iki tür gıdadan hangisinin ne zaman kullanılacağını her an denetlemektir.

En azından bilinen dört başka hormon da söz konusu geçiş mekanizmalarında rol oynamaktadır: ön hipofiz bezinden salgılanan *büyüme hormonu,* adrenal korteksten salgılanan *kortizol,* adrenal medullasından salgılanan *adrenalin* ve pankreasın Langerhans adacıklarındaki alfa hücrelerinden salgılanan *glukagon.* Glukagon bu bölümün daha sonraki kısmında tartışılacaktır. Hipoglisemiye yanıt olarak salgılanan büyüme hormonu ile kortizolün ikisi de yağ kullanımını hızlandırırken, hücrelerin glikoz kullanımını baskılar. Bununla birlikte, hormonların her ikisinin de etkisi yavaş gelişir ve genel olarak en belirgin yanıtın ortaya çıkabilmesi için saatler gerekir.

Adrenalinin, sempatik sinir sisteminin uyarılmış olduğu stres durumlarında plazma glikoz konsantrasyonunu yükseltmesinin özel bir önemi vardır. Ancak adrenalin diğer hormonlardan farklı olarak, aynı anda plazma yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Bu etkilerin nedenleri aşağıda sıralanmıştır: (1) adrenalin karaciğerde glikojenolize neden olan güçlü etkisi nedeniyle birkaç dakika içinde kana yüksek miktarda glikoz bırakılmasını sağlar; (2) bu hormon yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazı aktive ederek yağ hücrelerinde doğrudan lipolitik etki gösterir ve kan yağ asitlerinin konsantrasyonunu önemli oranda artırır. Nicel olarak yağ asitlerindeki artış kan glikozunda görülen artıştan çok daha fazladır. Bu nedenle adrenalin özellikle egzersiz, dolaşım şoku ve endişe gibi stresli koşullarda yağ kullanımını artırır.

GLUKAGON VE İŞLEVLERİ

Kan glikoz konsantrasyonunun azaldığı durumlarda Langerhans adacıklarının *alfa hücrelerinden* salgılanan glukagon hormonu, insülinin tam tersi birçok işleve sahiptir. Bunlardan en önemlisi, insülin etkisinin aksine kan glikoz konsantrasyonunu yükseltmesidir.

Glukagon da insülin gibi büyük bir polipeptittir. Molekül ağırlığı 3485 olup 29 amino asitlik bir zincirden oluşur. Saflaştırılmış glukagon bir hayvana enjekte edildiğinde belirgin bir *hiperglisemik* etki görülür. Sadece 1 µ/kg glukagon verilmesi kan glikoz konsantrasyonu yaklaşık 20 dakika içinde 20 mg/100 ml (%25'lik bir artış) kadar yükseltir. Bu nedenle glukagona *hiperglisemik hormon* adı da verilir.

GLİKOZ METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Glukagonun glikoz metabolizması üzerine temel etkileri (1) karaciğer glikojeninin yıkılması *(glikojenoliz)* ve (2) karaciğerde *glikoneojenezin* artmasıdır. Bu etkilerin her ikisi de, vücuttaki diğer organların kullanabileceği glikozu büyük ölçüde artırır.

Glukagon Glikojenolize Neden Olur ve Kan Glikoz Konsantrasyonunu Artırır

Glukagonun en çarpıcı etkisi, karaciğerde glikojenolize neden olarak, birkaç dakika içinde kan glikoz konsantrasyonunu artırmasıdır. Glukagon, bu etkisini aşağıda sıralanan karmaşık olaylar dizisi ile gösterir:

1. Glukagon karaciğer hücre zarında *adenil siklazı* aktive eder,
2. Adenil siklaz, *siklik adenozin monofosfat* oluşumuna neden olur,
3. Bu da *protein kinaz düzenleyici proteini* aktive eder,
4. Bu protein, *protein kinazı* aktive eder,
5. Protein kinaz, *fosforilaz b kinazı* aktive eder,
6. Fosforilaz b kinaz, *fosforilaz b'yi fosforilaz a'ya* çevirir,
7. Fosforilaza, glikojenin glikoz-1-fosfata parçalanmasını hızlandırır,
8. Glikoz-1 fosfat daha sonra defosforile edilir ve glikoz karaciğer hücrelerinden serbestlenir.

Bu olaylar dizisi birçok nedenden ötürü büyük önem taşır. Bunlardan birincisi, bu olayın, siklik adenozin monofosfatın tüm *ikinci haberci* işlevleri içinde en kapsamlı çalışılanlardan biri olmasıdır. İkinci neden ise tepkimelerin bir zincir biçiminde gerçekleşmesi sonucu, *her ürünün kendisinden bir önce gelen üründen kat kat daha fazla üretilmesidir.* Dolayısıyla bu sistem güçlü bir *büyütücü* mekanizmayı temsil eder; bu tipteki büyütücü mekanizma, çoğu kez yanıtta milyon kez büyümeye neden olurken, hücresel metabolik sistemlerin tümü değilse de birçoğunun kontrolünde yaygın olarak kullanılır. Bu bilgi *sadece birkaç mikrogram glukagonun birkaç dakika içinde kan glikoz düzeyinde iki kat ve/veya daha üstünde bir artışı nasıl meydana getirebildiğini de açıklar.*

Yaklaşık 4 saat süreyle glukagon infüzyonunun, karaciğerde yapacağı kuvvetli glikojenoliz sonrasında karaciğer glikojen depolarının tümü boşalır.

Glukagon Glikoneojenezi Artırır

Uzun süreli glukagon infüzyonunda, karaciğer glikojen depolarının tükenmesine karşın infüzyonun devam etmesi durumunda, hormonun hiperglisemik etkisi devam eder. Bu olay, glukagonun karaciğer hücrelerinin amino asit tutma hızını artırmasına ve amino asitlerin birçoğunun glikoneojenezle daha sonra glikoza çevrilmesine bağlıdır. Bu işlem, başta glikoneojenezde hız-kısıtlayıcı basamak olan pirüvatın fosfoenolpirüvata çevriminden sorumlu enzim sistemi olmak üzere, glikoneojenez ve amino asit taşınması için gereken çok sayıda enzimin aktive edilmesiyle gerçekleşmektedir.

Glukagonun Diğer Etkileri

Glukagonun diğer etkilerinin önemli bir kısmının görülebilmesi için kandaki konsantrasyonunun normalin üst sınırının çok üstüne çıkmış olması gerekir. *Glukagonun* olası en önemli etkisi, *yağ hücre lipazını aktive ederek*

vücudun enerji sistemlerine büyük miktarlarda kullanılabilir yağ asiti sağlamasıdır. Glukagon karaciğerin kandan yağ asitlerini uzaklaştırmasını engelleyerek trigliseritlerin karaciğerde depolanmasını da baskılar; bu yolla vücudun diğer dokularının kullanabileceği ek yağ asidi miktarını da artırılır.

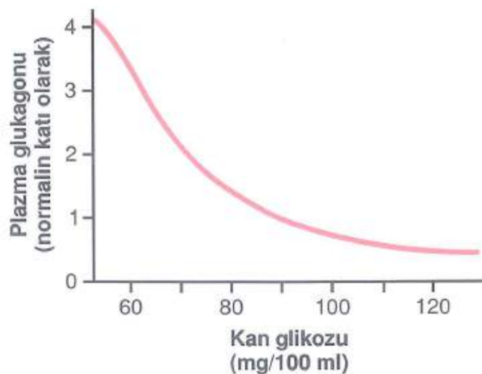
Glukagon yüksek konsantrasyonlarında (1) kalbin gücünü artırır; (2) başta böbrek olmak üzere bazı dokulara kan akımını artırır; (3) safra salgılanmasını artırır ve (4) mide asit salgılanmasını baskılar. Bu etkilerin tümünün, kan glikoz düzeyi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, vücudun normal işlevleri için pek de önemli olmadığı düşünülmektedir.

GLUKAGON SALGISININ DÜZENLENMESİ

Kan Glikozunda Artma Glukagon Salgısını Baskılar. Glukagon salgısını kontrol eden en güçlü faktör, kan glikoz konsantrasyonudur. Bununla birlikte, özel olarak vurgulanması gereken konu, *kan glikoz konsantrasyonunun glukagon salgısı üzerindeki etkisinin, insülin salgısı üzerinde yarattığı etkinin tam tersi yönünde olmasıdır.*

Kan glikoz konsantrasyonunun normal açlık düzeyi olan yaklaşık 90 mg/100 ml'nin altındaki hipoglisemik seviyelere *inmesinin,* plazma glukagon konsantrasyonunu birkaç kat artırabildiği **Şekil 79-10**'da gösterilmektedir. Diğer taraftan, kan glikozunun hiperglisemik düzeylere çıkması, plazma glukagonunu azaltmaktadır. Yani hipoglisemik koşullarda fazla miktarda glukagon salgılanmakta; sonrasında da karaciğerden glikoz çıkışındaki artışa bağlı olarak hipogliseminin düzeltilmesi sağlanmaktadır.

Kan Amino Asit Düzeyinde Artma Glukagon Salgısını Uyarır. Proteinden zengin bir öğünün tüketilmesinden sonra, kan amino asit konsantrasyonunun artması (özellikle *alanin* ve *arjinin)* glukagon salgısını *uyarır.* Bu etki amino asitlerin insülin salgısını uyarmasıyla benzerlik gösterir. *Yani, söz konusu koşullarda glukagon ve insülin yanıtları birbirlerinin aksi yönde değildir.* Amino asitlerin glukagon salgısını uyarması, glukagonun daha sonra amino asitlerin hızla glikoza çevrimine yol açarak dokulara daha fazla glikoz sunulmasını sağlaması nedeniyle önemlidir.



Şekil 79-10. Farklı kan glikoz düzeylerindeki yaklaşık plazma glukagon konsantrasyonları.

Egzersiz Glukagon Salgısını Uyarır. Tüketici bir egzersizde kan glukagon konsantrasyonu çoğu kez 4-5 kat artar. Kan glikoz konsantrasyonunda bir azalma olmaksızın bu yanıtın ortaya çıkmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Burada glukagonun sağladığı yararlı etkilerden bir tanesi, kan glikozunda azalmayı önlemektir.

Egzersizde glukagon salgısını artırabilecek diğer faktörlerden birisi de dolaşımdaki amino asitlerin artmış olmasıdır. Etken olabilecek diğer faktörler arasında Langerhans adacıklarının β-adrenerjiklerle uyarılması da sayılabilir.

Somatostatin, Glukagon ve İnsülin Salgısını Baskılar

Langerhans adacıklarının *delta hücreleri,* kanda 3 dakika gibi son derece kısa yarı ömrü olan ve 14 amino asitli polipeptit yapısındaki *somatostatin* adlı bir hormon salgılar. Besin alınması ile ilişkilendirilen hemen her etken somatostatin salgısını uyarır. Bunlar arasında (1) kan glikozunda artış, (2) amino asitlerde artış, (3) yağ asitlerinde artış ve (4) gıda alınmasına yanıt olarak üst gastrointestinal kanaldan salgılanan hormonların birçoğunun konsantrasyonundaki artış sayılabilir.

Somatostatinin çok sayıdaki baskılayıcı etkisi aşağıda sıralanmıştır:

1. Somatostatin Langerhans adacıklarına yerel etki ile hem insülin hem de glukagon salgısını baskılar.
2. Somatostatin mide, duodenum ve safra kesesinin motilitesini azaltır.
3. Somatostatin gastrointestinal kanalda hem salgıyı hem de emilimi azaltır.

Bütün bu bilgiler bir araya getirildiğinde, somatostatinin temel görevinin besin maddelerinin kana emilme süresini uzatmak olduğu ileri sürülmüştür. Somatostatin aynı zamanda, insülin ve glukagon salgılanmalarını baskılayarak, emilen besinlerin dokular tarafından kullanılmasını azaltıp, alınan besinin hızla tüketimini önleyerek, bu maddelerin daha uzun bir süreyle kullanılabilir durumda kalmasını sağlamaktadır.

Somatostatinin, hipotalamustan salgılanan ve ön hipofiz bezinden büyüme hormonu salgılanmasını baskılayan *büyüme hormonu baskılayıcı hormon* ile aynı kimyasal madde olduğunu da unutmamak gerekir.

KAN GLİKOZUNUN DÜZENLENMESİNİN ÖZETİ

Normal bir kişide sabah açlık kan glikoz konsantrasyonu çoğunlukla 80-90 mg/100 ml gibi çok dar bir aralıkta tutulur. Öğünü izleyen ilk bir saatlik süre içinde

konsantrasyon 120-140 mg/100 ml'ye yükselirse de, kan glikoz kontrolünden sorumlu geribildirim sistemleri genellikle, glikoz konsantrasyonunu karbonhidratların son emilimini izleyen 2 saat içinde hızla kontrol düzeyine indirir. Bunun aksine açlık durumunda, kan glikoz düzeyinin korunması için gereken glikoz, karaciğerde gerçekleşen glikoneojenez ile sağlanır.

Söz konusu yüksek nitelikli denetimden sorumlu mekanizmalar bölümün daha önceki bölümlerinde verilmiş olup, aşağıdaki başlıklarda da özetlenmiştir.

1. *Karaciğer önemli bir kan glikoz tampon sistemi olarak işlev yapar.* Bu anlamda yemek sonrası kan glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde insülin salgı hızı da arttığından, bağırsaktan emilmiş olan glikozun üçte ikisi kadar büyük bir bölümü karaciğerde derhal glikojen şeklinde depolanır. İzleyen saatler içinde, hem kan glikoz konsantrasyonu hem de insülin salgı hızı azalırken, karaciğer glikozu kana geri verir. Bu yolla karaciğer, kan glikoz düzeyinde görülebilecek dalgalanmaları üçte bir oranında azaltır. Gerçekten de ağır karaciğer hastalığı olan kişilerde, kan glikoz düzeyini dar bir aralık içinde tutmak nerdeyse mümkün olamamaktadır.
2. *Hem insülin hem de glukagon, normal kan glikoz konsantrasyonunun dengesini korumak üzere işlev gören önemli geribildirim kontrol sistemleridir.* İnsülin glikoz konsantrasyonu çok yükseldiği koşullarda salgılanır ve bu sayede kan glikoz konsantrasyonu normale düşer. Bunun aksine, kan glikozunda düşme glukagon salgısını uyarır; glukagon da glikozu normal değerine yükseltecek şekilde aksi yönde işlev yapar. Normal koşulların büyük bir bölümünde insülin geribildirim mekanizması glukagonun etki mekanizmasından çok daha önemli olmakla beraber, glukagonun mekanizması açlık halinde ya da glikozun egzersiz ve diğer streslere bağlı aşırı tüketilmesi durumunda anlam kazanır.
3. Yine şiddetli hipoglisemide, kan glikozundaki düşüş hipotalamus üzerine doğrudan etki yaparak sempatik sinir sistemini uyarır. Bunun sonucunda adrenal bezlerinden salgılanan adrenalin karaciğerden daha fazla glikozun serbest bırakılmasını sağlayarak şiddetli hipoglisemiden korunmaya yardımcı olur.
4. Son olarak, saatler ve günlerle ifade edilen süreler boyunca devam eden uzamış hipoglisemiye yanıt olarak, hem büyüme hormonu hem de kortizol salgılanır. Her iki hormon da vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunda glikoz tüketim hızını yavaşlatırken, yağ kullanımını ön plana çıkarır. Bu olay da kan glikoz konsantrasyonunun normale dönmesine yardımcı olur.

Kan Glikoz Düzeyinin Düzenlenmesinin Önemi. Herhangi bir kişi şu soruyu elbette sorabilir: "Dokuların önemli bir bölümü glikoz yokluğunda enerji üretimi için yağlarla proteinlere yönelebildiğine göre, kan glikoz konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulması neden bu kadar önemlidir?" Bu sorunun yanıtı glikozun normalde *beyin, retina* ve *gonadların germinal epiteli* tarafından kullanılabilen tek besin maddesi olması ve bu dokuların enerji gereksinimi için yeterli miktarda glikoza gereksinimi olmasıdır. Dolayısı ile kan glikoz düzeyinin besin sağlayacak seviyede tutulması önemlidir.

Öğünler arası dönemde glikoneojenez ile oluşan glikozun büyük bölümü beyin metabolizması için kullanılır. Gerçekten de, bu süre içinde pankreasın insülin salgılamıyor olması önemlidir; aksi takdirde az miktardaki glikozun tamamının kaslara ve diğer periferik dokulara yönelecek olması, beyin dokusunun bu besin öğesinden yoksun kalmasına yol açabilecektir.

Öte yandan kan glikoz konsantrasyonunun birkaç nedenle çok yüksek düzeylere çıkmamasının ayrı bir önemi vardır:

1. Glikoz hücredışı sıvılara büyük bir ozmotik basınç yaratacağından, glikoz konsantrasyonunun çok artması ciddi hücre dehidratasyonuna neden olabilir
2. Kan glikoz düzeyinin ileri derecede yükselmesi glikozun idrarla kaybına neden olur.
3. İdrarda glikoz kaybı böbreklerden ozmotik diüreze neden olur ve sonuçta vücuttan sıvı ve elektrolit kaybına yol açar.
4. Kan glikoz düzeyinin uzun süre yüksek kalması başta kan damarları olmak üzere birçok dokuda hasara yol açabilir. Kontrolsüz diyabete bağlı gelişen vasküler hasar ise kalp krizi, inme, son-dönem böbrek hastalığı ve körlük riskini artırır.

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, insülin salgısının yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmaya bağlı olarak, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozukluğuyla tanımlanan bir sendromdur. Diyabetes mellitusun 2 tipi vardır:

1. *İnsüline-bağımlı diyabetes mellitus* (İDDM) olarak da adlandırılan *Tip I diyabet,* insülin salgısının yokluğu nedeniyle ortaya çıkar.
2. *İnsüline-bağımlı-olmayan diyabetes mellitus* (NIDDM) olarak da isimlendirilen *Tip II diyabet,* hedef dokularda insülinin metabolik etkilerine karşı duyarlılığın azalmasına bağlı olarak gelişir. İnsülin duyarlılığındaki azalmaya çoğunlukla *insülin direnci* de denir.

Diyabetes mellitusun her iki tipinde de, ana besin öğelerinin metabolizmaları etkilenmiştir. İnsülin yokluğunun veya insülin direncinin glikoz metabolizması üzerindeki başlıca etkisi, vücudun beyin dışındaki birçok hücresinin glikozu etkin olarak alıp kullanmasının engellenmiş olmasıdır. Sonuç olarak, kan glikoz konsantrasyonunun yükselmesine karşın, glikozun kullanımı giderek azalır ve yağlarla proteinlerin kullanımı artar.

Tip I Diyabet—Pankreasın Beta Hücrelerinin İnsülin Yapamaması

Pankreas beta hücrelerinin hasarı veya insülin yapımını bozan hastalıklar Tip I diyabet gelişimine neden olabilir. Tip I diyabetli hastaların birçoğunda *viral enfeksiyonlar* ya da *otoimmün bozukluklar* beta hücrelerinde hasar oluşturabilirken, kalıtım bu hücrelerin kolay hasarlanabilmesinde belirleyici rol oynayabilmektedir. Bazı durumlarda, beta hücreleri kalıtımsal olarak dejenerasyona yatkınlık gösterir ve bu kişilerde viral enfeksiyon veya otoimmün bozukluk olmaksızın da hücre hasarlanması olabilir.

Birleşik Devletlerde Tip I diyabet çoğunlukla 14 yaş civarında ortaya çıktığından, sıklıkla *juvenil diyabetes mellitus* olarak isimlendirilir. Ancak Tip I diyabet pankreas beta hücrelerinin hasarlanmasına neden olan herhangi bir hastalığa bağlı olarak yaşamın, erişkin yaş gruplarını da içeren herhangi evresinde ortaya çıkabilir. Tip I diyabet birkaç gün veya hafta içinde üç önemli bulguyla aniden başlayabilir: (1) kan glikozunun artması, (2) karaciğerde kolesterol yapımı ve enerji için yağ kullanımının artması ve (3) vücut proteinlerinin azalması. Diyabet tanısı almış insanların yaklaşık %5-10'unda Tip I diyabet bulunmaktadır.

Diyabetes Mellitusta Kan Glikoz Konsantrasyonu Çok Yüksek Seviyelere Ulaşır. İnsülin eksikliğinde hem periferik dokularda glikoz etkin kullanımının azalması hem de glikoz yapımının artmasına bağlı olarak, kan glikoz konsantrasyonunu 300-1200 mg/100 ml'ye kadar yükselir. İzleyen süreçte yüksek plazma glikoz düzeyinin vücutta birçok etkisi olur.

Yüksek Kan Glikoz Düzeyi İdrarla Glikoz Kaybına Neden Olur. Kan glikoz düzeyinin artmasına bağlı olarak renal tübüllerin içine süzülen glikoz, geri emilebilenden fazla olduğunda, glikozun emilemeyen bölümü idrarla atılır. Bu olay normalde kan glikoz konsantrasyonun 180 mg/100 ml üzerine çıktığı durumda görülür ve glikozun idrarda belirdiği bu seviyeye kan "eşiği" adı verilir. Kan glikoz düzeyi 300-500 mg/100 ml gibi değerlere yükseldiğinde—kontrolsüz diyabet olgularında sıklıkla karşılaşılır —her gün 100 gramdan fazla glikoz idrarla kaybedilir.

Yüksek Kan Glikoz Düzeyi Dehidratasyona Yol Açar. Kan glikoz düzeyinin çok yüksek olması (şiddetli ve kontrolsüz diyabet olgularında, kan glikoz düzeyi normalin 8-10 katı artabilir) vücudun bütününde dehidratasyona yol açabilir. Dehidratasyon, glikozun hücre zarındaki aralıklardan kolaylıkla sızamaması ve bu durumda hücredışı sıvılardaki osmotik basınç artışının, suyu osmozla hücredışına taşıması sonucunda ortaya çıkar.

Aşırı glikozun hücreyi doğrudan dehidrate edici etkisine ek olarak, glikozun idrarla kaybı *ozmotik diüreze* neden olurken, renal tübüllerdeki glikozun ozmotik etkisi sıvının tübüllerden geriemilimini büyük oranda azaltır. Olayın geneli irdelendiğinde idrarla kaybedilen aşırı miktardaki sıvı hacminin hücredışı sıvıda dehidratasyona yol açması, hücreiçi sıvıda da, kompansasyona bağlı olarak, dehidratasyona yol açar. Bu nedenle *poliüri* (idrar miktarının artması), *hücreiçi ve hücredışı dehidratasyon* ve *susama* diyabetin klasik semptomları arasında sayılır.

Glikozun Kronik Olarak Yüksek Kalması Doku Hasarına Neden Olur. Kan glikoz düzeyinin uzun bir süre düzenlenemediği diyabetik olgularda, birçok dokudaki kan damarlarının işlevleri bozulur ve doku kanlanmasını olumsuz etkileyecek türde yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Buna bağlı olarak kalp krizi, inme, son dönem böbrek hastalığı, retinopati ve körlük yanında ekstremitelerde iskemi ve gangren gelişme riski artar.

Kan glikoz düzeyinin kronik olarak yüksek kalması aynı zamanda diğer birçok dokuda da hasara yol açar. Örneğin, periferik sinirlerin işlev bozukluğu olan *periferik nöropati* ve *otonom sinir sistemi işlev bozukluğu*, kronik, kontrolsüz diyabetin sık rastlanan komplikasyonlarıdır. Bu anormallikler kardiyovasküler reflekslerin bozulmasına, mesane kontrolünün olumsuz etkilenmesine, ekstremitelerde duyunun azalmasına ve periferik sinir hasarı ile ilgili diğer semptomlara yol açabilir.

Diyabette doku hasarı oluşturan kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, yüksek glikoz konsantrasyonu ile endotel ve vasküler düz kas hücreleri yanında diğer dokuların proteinlerindeki farklı metabolik bozukluklardan kaynaklanan çok sayıdaki etken süreçte rol oynamaktadır. Ayrıca, diyabetli hastalarda sıklıkla böbrek hasarına ikincil olarak gelişen *hipertansiyon* ve lipit metabolizmasındaki bozukluğa ikincil olarak gelişen *ateroskleroz* görülmekte ve bu tablo yüksek glikoza bağlı doku hasarını daha da artırmaktadır.

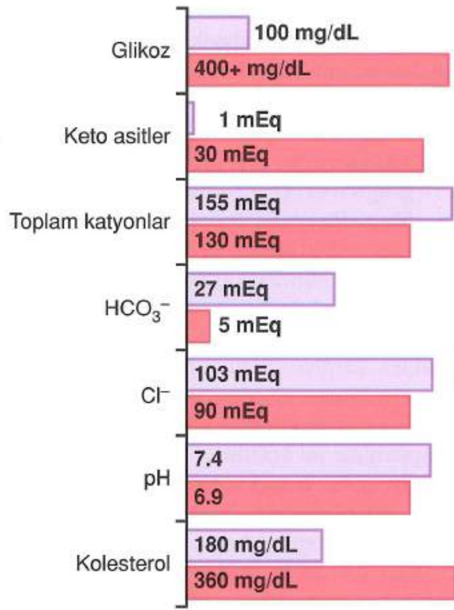
Diyabetes Mellitus Yağların Kullanımını Artırır ve Metabolik Asidoza Yol Açar. Diyabette karbonhidrat metabolizması yerine yağ metabolizmasının ön plana çıkması, dokuların okside edebilme kapasitesinden daha fazla miktarda asetoasetik ve β-hidroksibütirik asit gibi keto asitlerin plazmada hızla birikmesine neden olur. Bu hastalarda keto asit miktarındaki artış *metabolik asidoza* neden olurken, tabloya aşırı miktarda idrar kaybına bağlı olarak gelişen dehidratasyon eklenmesi ise asidozun şiddetini artırır. Tablo yüksek dozda insülinle acil tedavi edilmediğinde hızla *diyabetik koma* ve ölüme yol açar.

Metabolik asidozda görülen fizyolojik kompansasyon mekanizmalarının tümü, diyabetik asidozda da gerçekleşir. Bunların arasında, ekspirasyonla aşırı karbondioksitin atılmasını sağlamak amacıyla yapılan *hızlı ve derin solunum* da bulunur; bu sayede asidoz tamponlanırken, eşzamanlı olarak hücredışı sıvılardaki bikarbonat miktarı belirgin olarak azalır. Böbrekler bikarbonat atılmasını azaltma yanında hücredışı sıvıya ilave edilmek üzere yeni bikarbonat yaparak tabloyu kompanse eder.

Aşırı asidoz sadece en ağır kontrolsüz diyabet olgularında görülmekle birlikte, kan pH'sının yaklaşık 7,0'nin altına düşmesi durumunda, *asidoz koması* ve *ölüm* saatler içinde gelişebilir. Şiddetli diyabetik asidoz sonucu kan elektrolitlerinde görülen genel değişiklikler **Şekil 79-11**'de sunulmuştur.

Karaciğerde uzun süreli yağ kullanımının artması, kandaki kolesterol düzeyini artırarak arter duvarlarında kolesterol birikimine neden olur. Bu durum, daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi ağır *arteriyosklerozis* ve diğer vasküler lezyonlara yol açar.

Diyabet Vücut Proteinlerinde Azalmaya Neden Olur. Glikozun enerji için kullanılamaması, yağlar kadar proteinlerin de kullanımını artırıp depolanmasını azaltır. Böylece, ciddi ve tedavi edilmemiş diyabetik hastalarda aşırı miktarda besin tüketilmesine karşın *(polifaji)*, hızlı



Şekil 79-11. Diyabet komasında kan bileşenlerinde görülen değişiklikler; normal değerler mor renkli sütunlarda, diyabet komasındaki değerler kırmızı renkli sütunlarda gösterilmiştir.

kilo kaybı ve *asteni (enerji azlığı)* gibi sorunlar görülür. Söz konusu metabolik bozukluklara yönelik herhangi bir tedavi uygulanmaması, vücut dokularının ciddi kaybıyla beraber birkaç hafta içinde ölüme neden olabilir.

Tip II Diyabet-İnsülinin Metabolik Etkilerine Direnç

Tip I diyabetten daha yaygın olarak görülen Tip II diyabet, diyabetes mellitus olgularının yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Olguların çoğunluğunda hastalık 30 yaşından sonra başlamakla beraber, en sık 50-60 yaşlarında ortaya çıkar ve yavaş ilerler. Bu nedenle, bu sendroma çoğu kez *erişkin tipi diyabet* adı da verilir. Ancak son yıllarda, bazıları 20 yaşının altında olmak üzere, genç insanlar arasında da Tip II diyabet görülme sıklığının düzenli olarak arttığı bildirilmektedir. Diyabete olan eğilim, tip II için en önemli risk faktörü olan obezitenin, erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da artmış olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Obezite, İnsülin Direnci ve "Metabolik Sendrom" Genellikle Tip II Diyabetin Gelişiminden Önce Görülür. Tip II diyabette, Tip I'in aksine, plazma insülin konsantrasyonu *artmıştır (hiperinsülinemi)*. Bu durum, hedef dokuların insülinin metabolik etkilerine duyarlılığının azalmasına bağlı olarak , pankreasın beta hücrelerinde gözlemlenen kompansatuvar yanıtı işaret eder ve *insülin direnci* olarak tanımlanır. İnsülin duyarlılığındaki azalma, karbonhidrat kullanımını ve depolanmasını bozar; kan glikozu artar ve insülin salgılanması kompansatuvar olarak artar.

İnsülin direncinin gelişmesi ve glikoz metabolizmasının bozulması, çoğu kez aşırı kilo alma ve şişmanlıkla başlayan, sonrasında da uzun zaman dilimlerinde yavaş gerçekleşen bir olaydır. İnsülin direnci ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalarda, şişman kişilerin özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusundaki insülin reseptörlerinin

Tablo 79-2 İnsülin Direncinin Bazı Nedenleri.

- Obezite/fazla kilolu olmak (özellikle fazla viseral yağlanma)
- Glikokortikoid fazlalığı (Cushing sendromu veya steroid tedavisi)
- Büyüme hormonu fazlalığı (akromegali)
- Gebelik, gebelik diyabeti
- Polikistik over hastalığı
- Lipodistrofi (edinsel veya genetik; karaciğerde lipit birikimi ile ilişkili)
- İnsülin reseptörüne karşı otoantikor bulunması
- İnsülin reseptörünün mutasyonları
- Peroksizom proliferatörü aktivatör reseptörü γ mutasyonları (PPARγ)
- Genetik şişmanlığa neden olan mutasyonlar (ör. melanokortin reseptörü mutasyonları)
- Hemokromatozis (dokularda demir birikmesine neden olan kalıtsal bir hastalık)

sayısının, zayıf insanlara oranla daha az olduğu ileri sürülmektedir. Ancak insülin direncinin önemli bir kısmının, çoklu hücresel etkiye yol açan reseptör-sinyal yolağı bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Aşırı kilo almaya ikincil olarak iskelet kası ve karaciğer gibi dokularda lipit birikmesinin yarattığı toksik etkiler ile bozulmuş insülin sinyali arasında yakın ilişki olduğu görülmektedir.

"Metabolik sendrom" olarak isimlendirilen bozukluklar serisinin bir parçasını çoğu kez insülin direnci oluşturur. Metabolik sendromun bazı özellikleri arasında: (1) özellikle karın bölgesinde yağ birikmesiyle karakterize şişmanlık; (2) insülin direnci; (3) açlık hiperglisemisi; (4) kan trigliseritlerinin artması ve kanda yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterolün azalması gibi lipit anormallikleri; (5) hipertansiyon sayılabilir. Metabolik sendromun önemli bir özelliği, karın boşluğunda, özellikle iç organların etrafında yağ dokusunun toplanmasıyla birlikte görülen aşırı kilo artışıyla yakından ilişkili olmasıdır.

Kan glikoz konsantrasyonundaki artışın birincil nedeni insülin direnci olmakla beraber, insülin direncinin metabolik sendromun bazı bileşenlerine olan etkisi bilinmemektedir. Metabolik sendromun istenmeyen en önemli sonucu, vücuttaki çeşitli organların harabiyeti yanında aralarında arteriyosklerozun da olduğu kalp damar sistemi hastalıklarıdır. Sendromla ilişkili metabolik anormalliklerin birçoğu kardiyovasküler hastalıkların riskini yükseltmekte ve insülin direnci, kardiyovasküler hastalığın başlıca nedeni olan tip II diyabetes mellitusun gelişimine de yatkınlığı artırmaktadır.

İnsülin Direncine ve Tip II Diyabete Neden Olan Diğer Faktörler. Tip II diyabetli hastaların çoğu fazla kilolu ya da viseral yağlanması önemli miktarda artmış kişiler olmakla beraber, şiddetli insülin direnci ve tip II diyabet, periferik dokularda insülin sinyalini bozan genetik ya da edinsel diğer koşulların sonucunda da ortaya çıkabilmektedir (**Tablo 79-2**).

Kadınların en önemli endokrinolojik problemlerinden birisi olan ve üreme dönemindeki tüm kadınların yaklaşık %6'sını etkileyen *polikistik over sendromunda* (PKOS), overde androjen yapımında ve insülin direncinde belirgin artışlar olmaktadır. PKOS'un patogenezi bilinmemekle beraber, etkilenen kadınların yaklaşık %80'inde insülin direnci ile hiperinsülinemi görülür. Uzun dönemdeki,

diyabetes mellitus riskinin artması, kan lipitlerinin yükselmesi ve kardiyovasküler hastalıklarda artışla sonuçlanır.

Glikokortikoidlerin (Cushing sendromu) veya *büyüme hormonunun aşırı yapımı (akromegali)*, çeşitli dokularda insülinin metabolik etkilerine duyarlılığı azaltır ve diyabetes mellitus gelişmesine yol açabilir. Şişmanlığın ve insülin direncinin genetik nedenlerinin yeteri kadar ağır olması durumunda, tip II diyabet ile metabolik sendromun, aralarında kardiyovasküler hastalıkların da bulunduğu birçok farklı sonucu olabilir.

Uzun Süreli İnsülin Direnci Sırasında Tip II Diyabetin Gelişimi. Uzun süreli ve şiddetli insülin direncinde, artmış insülin düzeyi bile uzun süreli normal glikoz düzenlenmesi için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle hastalığın erken döneminde karbonhidrat alımından sonraki evrede orta derecede hiperglisemi görülür.

Tip II diyabetin ilerlemiş evrelerinde, pankreasın beta hücrelerinin "tükenmiş olması" veya hasarlanması nedeniyle yeteri miktarda insülin yapamaması sonucunda, bireyin özellikle karbonhidrattan zengin gıda almasından sonra görülen belirgin hiperglisemiyi engellemek mümkün olmaz.

Bazı şişman kişilerde belirgin insülin direnci nedeniyle öğün sonrası kan glikoz düzeyindeki artış normalden fazla olmakla beraber; bu insanlarda, pankreasın glikoz metabolizmasının bozulmasını önleyecek kadar insülin yapması nedeniyle, hiçbir zaman klinik olarak anlamlı bir diyabet gelişmemektedir. Ancak, bir başka obez insan grubunda ise, aşırı miktarda insülin yapımının pankreası dereceli olarak tüketmesi ve pankreas hücrelerinin lipit birikmesine bağlı olarak hasarlanması sonucunda diyabet hastalığı tüm bulgularıyla ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda, Tip II diyabetiklerde pankreasın glikoz metabolizmasının ciddi bozukluklarının önlenebilmesi için gereken yüksek insülini uzun yıllar salgılayabilmesinde genetik faktörlerin de önemli olduğu gösterilmiştir.

Çoğu kez Tip II diyabet, egzersiz, kalori kısıtlaması ve kilo kaybıyla etkin bir şekilde tedavi edilebilmekte ve *dışarıdan* insülin alınmasına gerek kalmamaktadır. *Tiazolidindionlar* gibi insüline duyarlılığı artıran ilaçlar, *metformin* gibi karaciğer glikoz üretimini baskılayan ilaçlar ile *sülfonilüre* gibi pankreastan daha fazla insülin salgılanmasına yol açan ilaçlar kullanılabilmektedir. Ancak Tip II diyabetin ilerlemiş evrelerinde plazma glikozunu kontrol altına almak için genellikle dışarıdan insülin kullanılması gerekir.

Tip II diyabetin tedavisi için inkretin GLP-1 etkisini taklit eden ilaçlar da geliştirilmiştir. Bu ilaçlar insülin salgısını artırmakta ve diğer antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Diğer bir tedavi stratejisinde ise GLP-1 ve GIP'i inaktive eden *dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4)* enzimini inhibe etmek hedeflenmektedir. DPP-4'ün etkisinin ortadan kaldırılması, GLP-1 ve GIP'in inkretin etkisini uzatılabilmekte, buna bağlı olarak da insülin salgısının artmasını sağlamakta ve kan glikoz düzeyi daha iyi kontrol edilebilmektedir,

Diyabetes Mellitus Tanısının Fizyolojisi

Tip I ve Tip II diyabetes mellitusun klinik özelliklerinin bir kısmı **Tablo 79-3**'de karşılaştırılmıştır. Diyabet tanısı için kullanılan genel yöntemlerin esasını idrar ve kanda yapılan çeşitli kimyasal testler oluşturur.

Tablo 79-3 Tip I ve Tip II Diyabetes Mellitusun Klinik Özellikleri.

Özellik	Tip I	Tip II
Başlangıç yaşı	Genellikle <20 yaş	Genellikle >30 yaş
Vücut kitlesi	Düşük (zayıflamış) ya da normal	Viseral yağlanma
Plazma insülini	Düşük ya da yok	Başlangıçta normal ya da yüksek
Plazma glukagonu	Yüksek, baskılanabilir	Yüksek, baskılanmaya dirençli
Plazma glikozu	Yükselmiş	Yükselmiş
İnsülin duyarlılığı	Normal	Azalmış
Tedavi	İnsülin	Kilo kaybı, tiazolidindionlar, metformin, insülin

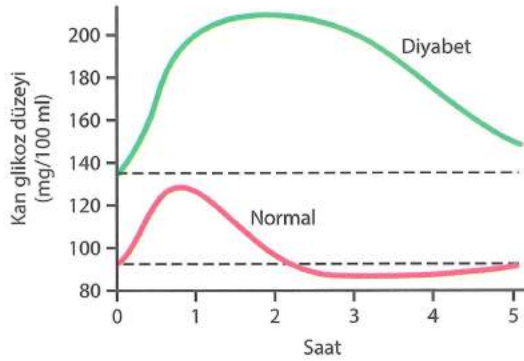
İdrar Glikozu. İdrarla kaybedilen glikoz miktarını belirleyebilmek amacıyla kullanılan basit klinik testlerin yanında daha karmaşık niceliksel laboratuvar testleri de kullanılabilmektedir. Genellikle sağlıklı bir insanın idrarında normal koşullarda analiz edilemeyecek kadar az glikoz bulunurken iken, diyabetli bir kişi, hastalığın şiddeti ve karbonhidrat alımı ile orantılı olarak, az veya çok miktarda glikoz kaybeder.

Açlık Kan Glikozu ve İnsülin Düzeyleri. Sabah erken saatte alınan açlık kan şekeri düzeyi normalde 80-90 mg/100 ml olup, 110 mg/100 ml değeri normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Açlık kan şekerinin bu değerin üzerinde olması çoğu kez diyabetes mellitusu ya da en azından insülin direncini gösterir.

Tip I diyabette, plazma insülin seviyesi açlıkta ve hatta yemek sonrasında ya çok düşük düzeyde bulunur ya da tespit edilebilecek seviyenin altındadır. Tip II diyabette ise plazma insülin konsantrasyonu normalin birçok kat üzerinde olabilir ve genellikle glikoz tolerans testi sırasındaki standart glikoz yüklemesini izleyen sürede belirgin bir artış gösterir (sonraki paragrafa bakınız).

Glikoz Tolerans Testi. Şekil 79-12'nin alt kısmındaki "glikoz tolerans eğrisi" adı verilen eğride gösterildiği üzere, sağlıklı bir bireye açlık halinde vücut ağırlığının kilogramı başına 1 gram glikoz verildiğinde, kan glikoz düzeyi iki saatlik bir zaman dilimi içinde 90 mg/100 ml'den 120-140 mg/100 ml'ye yükselir ve izleyen 2 saatlik sürede de normalin altına geri döner.

Diyabetli kişilerin hemen tümünde ise açlık kan glikoz konsantrasyonu, 110 mg/100 ml'nin ve çoğunlukla da 140 mg/100 ml'nin üzerindedir. Ayrıca glikoz tolerans test sonuçları da neredeyse hepsinde anormaldir. **Şekil 79-12**'in üst eğrisinde de gösterildiği üzere bu kişilere glikoz verildikten sonra, kan glikoz düzeyindeki artış normalden çok



Şekil 79-12. Normal bir birey ve diyabetli bir bireyin glikoz tolerans eğrisi.

daha fazla olmakta ve glikoz kontrol seviyesine ancak 4-6 saat sonra inmekte ancak kontrol düzeyinin *altına* düşmemektedir. Eğrideki yavaş düşüş ve kontrol düzeyinin altına inememesi; (1) Glikoz alınmasından sonra meydana gelen insülin salgısındaki artışın normal olmadığını veya (2) insülin duyarlılığındaki azalmayı gösterir. Genellikle diyabetes mellitusun kesin tanısı bu tip bir eğriye dayanarak konabilmektedir. Plazma insülini Tip I diyabette tespit edilemeyecek kadar düşük bir seviyede iken, Tip II diyabette yüksek olması noktasından hareketle, plazma insülin düzeylerinin ölçülmesiyle Tip I ve Tip II diyabetin ayırıcı tanısı yapılabilmektedir.

Nefesin Aseton Kokması. Bölüm 69'da da işaret edildiği gibi, kanda düşük miktarda bulunan asetoasetik asit, ağır diyabette büyük artış göstererek asetona çevrilir. Uçucu bir madde olan aseton ekspirasyon havasında buharlaşır. Sonuç olarak, Tip I diyabetes mellitus tanısı çoğu kez hastanın nefesinde aseton kokusunu almakla bile basitçe konabilir. Ayrıca, keto asitlerini kimyasal yöntemlerle idrarda saptamak olasıdır, nicelendirilmesi diyabetin şiddetini saptamaya yardımcı olur. Ancak, Tip II diyabetin erken evresinde çoğu kez fazla miktarda keto asit yapılmaz. Bununla birlikte, Tip II diyabetli kişilerde keto asit oluşumu insülin direnci çok şiddetlendikten ve enerji için yağ kullanımı arttıktan sonra başlar.

Diyabet Tedavisi

Tip I diyabetes mellitusun etkin tedavisinde, teorik olarak hastanın karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını mümkün olduğunca normal sınırlar içinde tutabilmek için yeterli miktarda insülin vermek gerekir. İnsülinin kullanılan birkaç tipi vardır. "Basit" insülinin etki süresi 3 saatten 8 saate kadar değişirken, diğer insülin tipleri (çinko ya da çeşitli protein türevleri ile çökertilmiş) enjeksiyon yerinden yavaş emilir ve etkileri de 10-48 saate kadar uzayabilir. Genelde şiddetli Tip I diyabeti olan hastalara, gün içi genel karbonhidrat metabolizmasını artırabilmek amacıyla, günlük olarak uzun etkili insülin tek doz halinde verilir. İzleyen süreçte kan glikoz düzeyinin aşırı yükselme eğilimi gösterdiği öğün saatleri gibi saatlerde ek basit insülin dozu uygulanır. Böylece, her hastaya gereksinimine göre düzenlenmiş özel bireysel bir tedavi uygulanır.

Geçmişte, tedavi amacıyla hayvan pankreasından elde edilen insülin kullanılmaktaydı. Hayvan insülinine karşı bağışıklık ve duyarlılık geliştirme sorunları kullanımda kısıtlamalara neden, rekombinant DNA tekniğiyle insan insülininin üretilmesi sayesinde daha yaygın olarak insan insülini kullanılmaya başlanmıştır.

Tip II diyabetli kişilerde insülin direncini ortadan kaldırmak ve kilo kaybını başlatabilmek için çoğunlukla diyet ve egzersiz önerilmektedir. Bu uygulamaların başarısız olması durumunda, daha önce de tartışıldığı üzere, insüline duyarlılığı artırmak veya pankreastan insülin yapımını uyarmak amacıyla ilaç kullanılabilir. Ancak, pek çok hastada kan glikozunu düzenlemek amacıyla dışarıdan insülin vermek gerekir.

Tedavinin Arteriyoskleroz ile İlişkisi. Diyabetik hastalarda, temel olarak dolaşımdaki kolesterol ve diğer lipitlerin yüksek düzeyde bulunması nedeniyle, normal kişilere oranla ateroskleroz, arteriyoskleroz, ağır koroner kalp hastalığı ve çeşitli mikrodolaşım lezyonları çok daha kolay gelişmektedir. Gerçekten de, çocukluk çağından itibaren diyabeti tam olarak kontrol altına alınmamış olgular, büyük bir olasılıkla erken erişkinlik çağında kalp hastalığı ile kaybedilirler.

Diyabetin tedavisinin ilk günlerindeki genel eğilim, insülin gereksinimini en aza indirmek amacıyla diyette karbonhidrat alımını ileri derecede kısıtlamaktı. Bu yolla kan glikoz düzeyi normal değerlerde tutulmuş ve idrarla glikoz kaybı önlenmiş, ancak sonuçta uygulama yağ metabolizmasındaki bozuklukların birçoğunu önlemek için yeterli olmamıştır. Bu nedenle günümüzdeki eğilim, hastalara karbonhidratları metabolize edebilmesini sağlayacak yeterli miktarda insülin vermek koşuluyla, neredeyse normal bir karbonhidrat diyeti almasının sağlanmasıdır. Sonuçta bu uygulamayla yağ metabolizmasının hızı yavaşlar ve kan kolesterol düzeyindeki artış baskılanır.

Ateroskleroz, enfeksiyon eğiliminin artması, diyabetik retinopati, katarakt, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi diyabet komplikasyonlarının kan glikoz ve lipit düzeyi ile yakın ilişki göstermesi nedeniyle, hekimlerin önemli bir kısmı bu bozuklukları önleyebilmek amacıyla yağ düşürücü ilaçları kullanmaktadır.

İnsülinoma-Hiperinsülinizm

Diyabete oranla çok daha ender görülen bir hastalık da, Langerhans adacıklarının adenomuna bağlı olarak aşırı miktarda insülin salgılanmasıdır. Bu adenomların yaklaşık %10-15'i habis olup Langerhans adacıklarından kaynaklanan metastazların bütün vücuda yayılması, hem primer odak hem de metastatik habis hücrelerden çok fazla miktarda insülin salgılanmasına yol açar. Gerçekten de, bu olguların bazılarında hipoglisemiyi önleyebilmek için her 24 saatte 1000 gramdan fazla glikoz kullanılması zorunlu olabilir.

İnsülin Şoku ve Hipoglisemi. Daha önce de vurgulandığı üzere, merkezi sinir sistemi normalde enerji gereksiniminin tümünü glikoz metabolizmasından karşılar ve glikozun kullanımı için insüline gerek yoktur. Bununla birlikte, insülinin kan glikoz düzeyini çok düşürmesi durumunda, merkezi sinir sisteminin metabolizması baskılanır. Sonuç olarak, insülin salgılayan tümörü olan hastalar ya da kendilerine yüksek dozda insülin enjekte etmiş diyabetiklerde, *insülin şoku* adı verilen ve aşağıda tanımı yapılan bir sendrom gelişebilir.

Kan glikoz düzeyinin 50-70 mg/100 ml'ye düştüğü hipoglisemik koşullarda nöral aktivitenin duyarlılığı artar ve merkezi sinir sisteminin uyarılabilirliği kolaylaşır. Hastada bazen farklı halüsinasyon biçimleri gelişmekle beraber, çoğu kez sadece aşırı sinirlilik, titremeler ve terleme nöbetleri görülür. Kan glikoz düzeyi 20-50 mg/100 ml'ye düştüğünde klonik çırpınmalar ve bilinç kaybı gelişir. Glikoz düzeyi daha da düşmeye devam ederse, klonik ataklar ortadan kalkar ve koma hali başlar. Gerçekten de, sadece klinik gözlem yaparak, insülin eksikliğine bağlı asidoz sonucu gelişmiş bir diyabet koması ile aşırı insülin kullanımı sonucunda ortaya çıkan hipoglisemi koması arasındaki ayırımı yapmak, bazı durumlarda çok da kolay olmaz. Diyabetik komada görülen nefesin aseton kokması ile hızlı ve derin solunum gibi bulgular, hipoglisemik komada görülmez.

Hipoglisemik şok veya komadaki bir hastanın uygun tedavisi, vakit geçirmeksizin intravenöz yolla büyük miktarda glikoz verilmesidir. Bu uygulama genellikle hastayı bir veya birkaç dakika içinde şoktan çıkarır. Ayrıca glukagon (veya daha az etkili olan adrenalin) verilmesi karaciğerde glikojenolize neden olarak kan glikoz düzeyini çok büyük bir hızla artırabilir. Tedaviye başlarken zaman kaybedilmesi, çoğu kez santral sinir sistemindeki nöronlarda kalıcı hasara yol açar.

Kaynaklar

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69, 2014.

Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E751, 2008.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. Physiol Rev 89:27, 2009.

Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 3:267, 2002.

Forbes JM, Cooper ME: Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev 93:137, 2013.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. Am J Hypertens 7:772, 1994.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2007.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet 383:1068, 2014.

Konrad D, Wueest S: The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. Physiology (Bethesda) 29:304, 2014.

Leto D, Saltiel AR: Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 13:383, 2012.

MacDonald PE, Rorsman P: The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis. Physiology (Bethesda) 22:113, 2007.

Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev 91:389, 2011.

Mussa BM, Verberne AJ: The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. Exp Physiol 98:25, 2013.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Richter EA, Hargreaves M: Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. Physiol Rev 93:993, 2013.

Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM: AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 123:2764, 2013.

Samuel VT, Shulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 148:852, 2012.

Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al: Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. Nature 503:59, 2013.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Thorens B: Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function. Diabetes Obes Metab 16(Suppl 1):87, 2014.

Unger RH, Cherrington AD: Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest 122:4, 2012.

Westermark P, Andersson A, Westermark GT: Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev 91:795, 2011.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733, 2011.

Paratiroit Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler

Kalsiyum ve fosfat metabolizmasının fizyolojisi, kemik ve diş yapımı, D vitamini, paratiroit hormonu (PTH) ve kalsitoninin düzenlenmesi birbirleriyle sıkı ilişki içindedirler. Örneğin, hücredışı kalsiyum konsantrasyonu kalsiyumun ince bağırsaktan emilimi, böbreklerden atılması, kemikler tarafından tutulması veya serbestlenmesi ile belirlenir. Bu olayların herbiri yukarıda adı geçen hormonlar tarafından düzenlenir. Fosfat ve kalsiyum homeostazı birbirleriyle yakından ilişkili oldukları için bu bölümde her ikisi birlikte tartışılacaktır.

HÜCREDIŞI SIVIDA VE PLAZMADA KALSİYUM VE FOSFAT DÜZEYLERİNİN DÜZENLENMESİNE GENEL BAKIŞ

Hücredışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonu normalde çok hassas bir şekilde düzenlenir. Bu nedenle, yaklaşık 9,4 mg/dl (2,4 mmol/l) olan normal değerden çok küçük oranda sapma gösterir. Bu hassas kontrol çok önem taşır; zira kalsiyum iskelet kası, kalp kası ve düz kas kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletisi gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rol oynar. Nöronlar gibi uyarılabilen hücreler kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere ileri derecede hassastırlar. Kalsiyum konsantrasyonunun normalin üzerine çıkması (hiperkalsemi) sinir sisteminin giderek baskılanmasına; aksine kalsiyum konsantrasyonunun azalması (hipokalsemi) sinir sisteminin uyarılabilirliğinin artmasına neden olur.

Hücre dışı kalsiyumunun düzenlenmesinin önemli bir özelliği, vücudun toplam kalsiyumunun sadece yüzde 0,1'inin hücredışı sıvıda, yaklaşık olarak yüzde 1 kadarının hücrelerde hücre organellerinde ve geri kalanın da kemiklerde bulunmasıdır. Bu nedenle, kemikler hücredışı kalsiyum düzeyi düştüğünde kalsiyum salıveren, kalsiyum düzeyi arttığında da fazla kalsiyumu depolayan geniş bir depo görevi yapar.

Vücuttaki fosfatın yaklaşık yüzde 85'i kemiklerde, yüzde 14-15'i hücrelerde ve yüzde 1'den azı da hücredışı sıvıda bulunur. Hücredışı fosfat düzeyinin kontrolü kalsiyumun kontrolü kadar hassas olmamakla birlikte, fosfat iyonu çeşitli önemli işlevlere sahiptir ve kalsiyumun düzenlenmesini sağlayan faktörlerin birçoğu tarafından kontrol edilir.

PLAZMA VE İNTERSTİSYEL SIVIDA KALSİYUM

Şekil 80-1'de görüldüğü gibi, kalsiyum plazmada üç ayrı şekilde bulunmaktadır: (1) Kalsiyumun yaklaşık %41 kadarı (1,0 mmol/litre) plazma proteinleriyle birleşmiş olarak bulunur ve böylece kapiller zarlardan difüzyona uğramaz. (2) Kalsiyumun yaklaşık %9 kadarı (0,2 mmol/litre) kapiller zarlardan difüzyona uğrayarak, plazma ve interstisyel sıvılarda başka maddelere (sitrat ve fosfat gibi) iyonize olmayan bir biçimde bağlanmış olarak bulunur. (3) Plazma kalsiyumunun %50 kadarı ise kapiller zarlardan difüzyona uğrayabilen iyonize durumdadır.

Böylece plazma ve hücrelerarası kalsiyum iyon konsantrasyonu normal olarak 1,2 mmol/litre (ya da 2,4 mEq/litre, çünkü iki değerli bir iyondur) kadardır. Bu da, plazmanın toplam kalsiyum konsantrasyonunun ancak yarısıdır. Kalsiyumun kalp, sinir sistemi ve kemik yapımı gibi vücut işlevlerine etkilerinde bu iyon şekli önem taşır.



Şekil 80-1. (1) İyonize kalsiyumun (Ca^{++}), (2) difüzyona uğrayabilen ancak anyonlara bağlı olan iyonize olmayan kalsiyumun ve (3) difüzyona uğramayan proteine bağlı kalsiyumun plazmadaki dağılımı.

HÜCREDIŞI SIVILARDAKİ İNORGANİK FOSFAT

Plazmadaki inorganik fosfat başlıca iki şekildedir: HPO_4^- ve $H_2PO_4^-$. $HPO_4^=$'nin konsantrasyonu yaklaşık 1,05 mmol/litre ve $H_2PO_4^-$'ün konsantrasyonu da 0,26 mmol/litredir. Hücredışı sıvıda fosfat miktarı arttığı zaman, iki tip fosfat iyonunun herbirinin konsantrasyonu da yükselir. Ayrıca hücredışı sıvının pH'sı daha asidik olduğu zaman, $H_2PO_4^-$ göreceli olarak artarken, HPO_4^- miktarı azalır. Bunun tersine, hücredışı sıvı alkali olursa, tam ters bir etki gösterir. Bu ilişkiler, Bölüm 31'de asit-baz dengesi tartışılırken belirtilmiştir.

Kandaki $HPO_4^=$ ve $H_2PO_4^-$ miktarlarını kimyasal yolla tam olarak saptamak zor olduğu için, genel olarak toplam fosfat miktarı 100 ml kanda mg fosfor olarak ifade edilir. Ortalama toplam inorganik fosfor miktarı her iki fosfat iyonunu içerir ve 4 mg/ml kadardır. Erişkinlerde 3-4 mg/dl, çocukta ise 4-5 mg/dl arasındadır.



Şekil 80-2. Karpopedal spazm adı verilen elde hipokalsemik tetani.

VÜCUT SIVILARINDA KALSİYUM VE FOSFAT KONSANTRASYONUNDAKİ DEĞİŞİMLERİN KEMİK DIŞINDAKİ FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Hücredışı sıvıda fosfat düzeyinin, normalden çok aşağı değerlere düşmesi ya da normalin 2-3 katına yükselmesi vücutta hemen bir etkiye yol açmaz. Öte yandan, hücredışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunun hafifçe artması ya da azalması çok hızlı etkiler yaratır. Ayrıca, kronik hipokalsemi ve hipofosfateminin her ikisi de, bu bölümde daha sonra açıklanacağı gibi, kemik mineralizasyonunu önemli ölçüde azaltır.

Hipokalsemi Sinir Sistemini Uyarır ve Tetaniye Yol Açar. Hücredışı sıvının kalsiyum konsantrasyonu normalin altına indiğinde, nöron zarlarında sodyum geçirgenliğinin artmasıyla sinir sistemi giderek daha kolay uyarılabilir duruma gelir. Bu da aksiyon potansiyellerinin daha kolay başlamasını sağlar. Plazma kalsiyum konsantrasyonu normalin %50 kadar altına indiğinde periferik sinirler çok kolay uyarılabilir hale gelirler ve spontan deşarjlar oluşturmaya başlarlar. Bu deşarjların başlattığı sinir uyarıları iskelet kaslarında tetanik kasılmalara neden olur. Böylece. hipokalsemi sonuçta tetaniye yol açar. Ayrıca beyinde uyarılabilirliği arttırarak bazen konvülsiyonlara da neden olur.

Şekil 80-2, vücudun diğer bölümlerinde tetani ortaya çıkmadan önce genellikle elde oluşan tetaniyi göstermektedir. Buna "karpopedal spazm" adı verilmektedir.

Tetani genellikle kan kalsiyum konsantrasyonu normal değeri olan 9,4 mg/dl'den yaklaşık 6 mg/dl'ye düştüğü zaman ortaya çıkar ve bu da kalsiyum konsantrasyonunun yüzde 35 kadar azalmasına eşdeğerdir. Konsantrasyonunun 4 mg/dl'ye düşmesi genellikle ölüme yol açar.

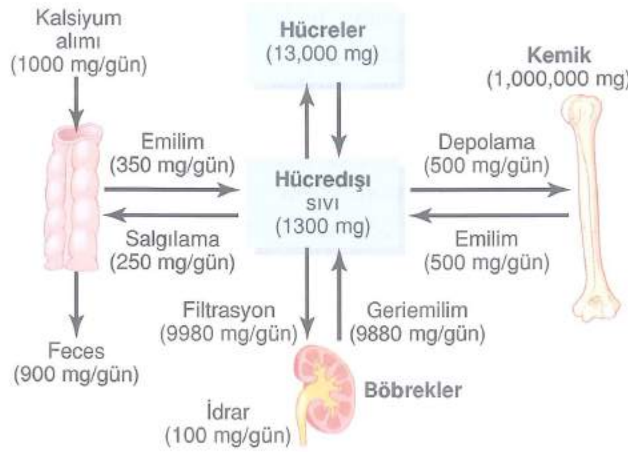
Deney hayvanlarında ciddi hipokalsemi durumu, hastalarda da görülebilen diğer etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunlar arasında, kalpte belirgin dilatasyon, hücresel enzim aktivitelerinde değişim, bazı hücre zarlarında geçirgenliğin artması (sinir hücrelerine ek olarak) ve pıhtılaşma bozukluğu yer alır.

Hiperkalsemi Sinir Sistemini ve Kas Aktivitesini Baskılar. Vücut sıvılarında kalsiyum konsantrasyonu normalin üstüne çıktığında sinir sistemi baskılanır ve merkezi sinir sisteminin refleks aktivitesi yavaşlar. Kalsiyum konsantrasyonunun artması, aynı zamanda, kalpte Q-T aralığını kısaltır ve gastrointestinal kanaldaki kas kasılabilirliğini azaltarak kabızlığa ve iştah kaybına yol açar.

Kalsiyum düzeyinin yükselmesinin bu baskılayıcı etkileri, kan kalsiyum düzeyi 12 mg/dl'yi aştığı zaman ortaya çıkar ve 15 mg/dl olduğu zaman iyice belirginleşir. Vücut sıvılarında kalsiyum düzeyi 17 mg/dl'yi aştığında ise bütün vücutta kalsiyum fosfat çökmeye başlar. Bu durum paratiroit zehirlemesiyle ilişkili olarak kısaca tartışılacaktır.

KALSİYUM VE FOSFATIN EMİLİMİ VE ATILMASI

Kalsiyum ve Fosfatın Bağırsaktan Emilimi ve Dışkıyla Atılması. Günlük alınan kalsiyum ve fosfor miktarı genelde 1000 mg'dır ve bu da 1 litre sütteki miktara eşittir. Normalde, kalsiyum iyonu gibi iki değerlikli katyonlar bağırsaklardan kolay emilmezler. Ancak, daha sonra tartışılacağı gibi, D vitamini kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırır. Böylece alınan kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 35'i (350 mg/gün) emilir ve bağırsakta kalan kalsiyum dışkı ile atılır. Ayrıca buna ek olarak



Şekil 80-3. Günde 1000 mg kalsiyum alan bir kişide farklı dokular arasında kalsiyumun değişimi. Böbreklerin tübüllerde kalsiyum geriemilimini azaltarak bol miktarda kalsiyum atabilme yeteneklerine rağmen alınan kalsiyumun büyük kısmının feçes yoluyla atıldığına dikkat ediniz.

gastrointestinal sıvıların salgısı ve dökülen mukoza hücreleri ile günde 250 mg kalsiyum daha bağırsaklara girer. Böylece, alınan kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 90'ı (900 mg/gün) dışkıyla atılmış olur (**Şekil 80-3**).

Fosfat iyonu, bağırsaklardan çok kolay emilir. Emilmeyen kalsiyum ile birlikte dışkıyla atılan kısmın dışında besinlerle alınan fosfatın hemen hemen tümü bağırsaklardan kana emilir ve daha sonra da idrarla atılır.

Kalsiyum ve Fosfatın Böbreklerden Atılması. Alınan kalsiyumun yaklaşık yüzde 10'u (100 mg/gün) idrarla atılır. Plazmada kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 41'i plazma proteinlerine bağlıdır ve bu nedenle glomerül kapillerlerinden filtre edilemezler. Geri kalanı fosfat gibi anyonlarla bağlı durumdadır (yüzde 9) veya iyonize durumdadır (yüzde 50) ve glomerülden böbrek tübüllerine filtre olurlar.

Normalde böbrek tübülleri filtre olan kalsiyumun yüzde 99'unu geriemer ve günde yaklaşık 100 mg kalsiyum idrarla atılır. Glomerüler filtrata geçen kalsiyumun yaklaşık yüzde 90'ı proksimal tübüller, Henle kıvrımı ve distal tübüllerin başlangıcında geriemilir.

Daha sonra, geri kalan yüzde 10 kadarı distal tübüllerin son kısmı ve toplayıcı kanallarda, kan kalsiyum konsantrasyonuna göre, daha değişken biçimde geriemilir.

Kan kalsiyum düzeyi düşükse idrarla neredeyse hiç kalsiyum çıkmayacak şekilde, tümü geriemilir. Diğer yandan, kalsiyum iyon konsantrasyonundaki çok küçük artışlar bile kalsiyumun atılmasını belirgin olarak artırır. Bölümde daha sonra görüleceği gibi, nefronun distal kısmında kalsiyumun geriemilmesini ve dolayısıyla kalsiyumun atılma hızını kontrol eden en önemli faktör, paratiroit hormonudur.

Fosfatın böbreklerden atılması Bölüm 30'da açıklandığı gibi, *taşma mekanizması* ile kontrol edilir. Yani, plazma konsantrasyonu kritik değer olan yaklaşık 1 milimol/litre'nin altında olduğu zaman, idrarla fosfat kaybı olmaz, çünkü glomerüler filtrattaki fosfatın tümü geriemilir. Ancak bu kritik değerin üzerinde fosfat kaybı plazmadaki konsantrasyonunda artış ile doğru orantılıdır. Böylece böbrekler, plazma fosfat konsantrasyonuna göre fosfatın atılma hızını ayarlayarak, hücredışı fosfat konsantrasyonunu düzenler.

Bununla birlikte, bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, paratiroit hormonu fosfatın böbreklerle atılmasını ileri derecede artırabilir. Bu nedenle, paratiroit hormonu plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunun yanısıra fosfat konsantrasyonunun kontrolünde de önemli rol oynamaktadır.

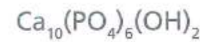
KEMİK VE KEMİĞİN HÜCREDIŞINDA BULUNAN KALSİYUM VE FOSFATLARLA İLİŞKİSİ

Kemik, *kalsiyum tuzlarının* çökmesiyle güçlenen sert *organik bir matrikşten* ibarettir. *Kompakt kemikte* ağırlığın yaklaşık %30 kadarı matriks ve %70 kadarı tuzlardan oluşur. Bununla beraber, *yeni oluşan kemikte* matriksin oranı tuzlara göre daha fazla olabilir.

Kemiğin Organik Matriksi. Kemiğin organik matriksi %90-95 *kollajen lifler*, geri kalanı da *ana madde* denilen homojen jelatinöz bir ortamdan ibarettir. Kollajen lifler başlıca kemiğin kuvvet çizgileri boyunca uzanır. Bu lifler kemiğe kuvvetli bir gerilme direnci sağlar.

Ana madde, hücredışı sıvı ile *proteoglikanlardan*, özellikle *kondroidin sülfat* ve *hiyalüronik asitten* oluşur. Bunların kesin işlevi bilinmemekle beraber, kalsiyum tuzlarının depolanmasının kontrolüne yardım ederler.

Kemik Tuzları. Kemiğin organik matriksinde depolanan kristal tuzlar başlıca, *kalsiyum* ve *fosfattan* oluşur. Kristal tuzların başlıcası olan *hidroksiapatitin* formülü aşağıda görülmektedir:



$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Her kristal-yaklaşık 400 A° uzunluğunda, 10-30 A° kalınlığında ve 100 A° genişliğinde uzun, yassı plak şeklindedir. Kalsiyumun fosfora oranı beslenme koşullarına göre farklılık gösterebilir. Bu oran, ağırlığına göre 1,3 ile 2,0 arasında değişir.

Magnezyum, sodyum, potasyum ve *karbonat* iyonları da kemik tuzlarından olmalarına rağmen, X-ışınları difraksiyon yöntemiyle incelendiklerinde belirgin kristaller oluşturmadıkları gözlenmiştir. Kemik tuzları arasında yer alan bu iyonların belirgin kristaller şeklinde organize olmaktan çok, hidroksiapatit kristallerine bağlandıkları sanılmaktadır. Farklı tipte birçok iyonun kemik kristallerine bağlanma özelliğine sahip olmaları nedeniyle,

normalde kemiğe yabancı olan *stronsiyum, uranyum, plutonyum, öteki transuranik elementler, kurşun, altın* ve *diğer ağır metaller* kemikte birikebilir. Radyoaktif maddelerin kemikte depolanması kemik dokusunun uzun süreli radyasyonuna neden olarak, eğer yeteri kadar radyoaktif madde depolanmışsa hemen hemen kaçınılmaz şekilde osteojenik sarkom (kemik kanseri) gelişmesine yol açar.

Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci. Kompakt kemiğin her bir kollajen lifi, uzunluğu boyunca her 640 A°'da bir tekrarlayan segmentlerden oluşur. Hidroksiapatit kristalleri lif segmentlerine bitişiktir ve onlara sıkıca bağlıdır. Bu yakın bağlanma kemikte "yırtılmayı" önler; yani, kristal ve kollajenin yerlerinden ayrılmasını engeller. Bu komşu kollajen liflerinin parçaları üstüste gelerek hidroksiapatit kristallerinin duvar tuğlaları gibi iç içe dizilmelerine yol açar.

Kemiğin kollajen lifleri, tendonlardaki lifler gibi büyük bir gerilme direncine sahiptirler. Kalsiyum tuzları da sıkışmaya karşı büyük bir dirence sahiptir. Bu kombine özelliklere, kollajen lifler ve kristaller arasındaki bağların da eklenmesiyle kemik yapısı gerilme ve sıkışmaya karşı büyük bir direnç kazanır.

KALSİYUM VE FOSFATIN KEMİKTE ÇÖKMESİ VE EMİLMESİ-HÜCREDIŞI SIVILARLA DENGELENME

Hücredışı Sıvılardaki Kalsiyum ve Fosfat İyonlarının Hidroksiapatit ile Aşırı Doymuş Olması. Kalsiyum ve fosfatın hücredışı sıvıdaki konsantrasyonu, hidroksiapatit çökmesini sağlayacak miktarın çok üzerindedir. Bununla birlikte, vücuttaki dokuların çoğunda ve plazmada bulunan baskılayıcılar bu çökmeyi önler. Bu baskılayıcılardan biri, pirofosfattır. Bu nedenle iyonların aşırı doymuş olmasına karşın, kemik dışındaki dokularda hidroksiapatit kristalleri çökmez.

Kemik Kalsifikasyonunun Mekanizması. Kemik yapımının başlangıç aşamasında, osteoblastlar kollajen moleküllerini (kollajen monomerleri de denir) ve ana maddeyi (başlıca proteoglikanlar) salgılar. Kollajen monomerleri hızla polimerize olarak kollajen lifleri oluşturur ve osteid doku oluşur. Bu yapı kıkırdak dokusuna benzemekle beraber, içinde kalsiyum tuzlarının çökmesiyle ondan ayrılır. Osteoid oluştuğu zaman bazı osteoblastlar da bu doku içinde tutulur, bunlara artık osteosit adı verilir.

Osteoid oluştuktan birkaç gün sonra kollajen liflerin yüzeyinde kalsiyum tuzları çökmeye başlar. Her kollajen lif boyunca aralıklarla kalsiyum tuzları çöker. Önce çöken tuz bir nüve oluşturur; sonra, günler ya da haftalar süren bir dönem içinde bu nüve hızla çoğalıp büyüyerek son ürün olan hidroksiapatit kristalleri gelişir.

İlk çöken kalsiyum tuzları, hidroksiapatit değil, $CaHPO_4 \times 2H_2O \times Ca_3(PO_4)_2 . 3H_2O$ ya da başka tuzların bir karışımı olan şekilsiz (kristal olmayan) bileşiklerdir. Daha sonra yer değiştirme işlemi ve atomların eklenmesi ya da emilme ve yeni çökmelerle bu tuzlar haftalar ya da aylar sonra hidroksiapatit kristallerine dönüşür. Ancak çok az miktarı şekilsiz (amorf) durumda kalır. Bu çok önemlidir; çünkü hücredışı sıvıda kalsiyum gereksinimi olduğunda bu amorf tuzlar hızla emilebilir.

Kalsiyum tuzlarının osteoid içinde depolanmasına yol açan faktörler bilinmemektedir. Bu olayın düzenleyicisi büyük ölçüde, hidroksiapatit kristallerinin ve kalsiyumun kemikte toplanmasını inhibe eden pirofosfattır. Pirofosfat düzeyi ise, en azından üç molekül tarafından düzenlenmektedir.Bu moleküllerin en önemlilerinden birisi, *dokuya özgül olmayan alkalen fosfataz* (TNAP) enzimidir. Bu enzim pirofosfatı parçalayarak düzeyini kontrol altında tutmakta ve böylece kemik kalsifikasyonunun gerektiği kadar olmasını sağlamaktadır.Osteoblastlar tarafından osteoid' lerin içine salınan TNAP, pirofosfatı nötralize etmekte, pirofosfat bir kere nötralize olunca, kollejen fibrillerin kalsiyum tuzlarına olan doğal eğilimi nedeniyle de hidroksiapatit kristalleri meydana gelmektedir. Genetik olarak TNAP yoksun farelerle yapılan çalışmalarda pirofosfat düzeylerinin çok yükseldiği ve bu farelerin yeterince kalsifiye olmamış yumuşak kemikli olarak doğdukları saptanarak TNAP'ın kemik mineralizasyonundaki önemi ortaya konmuştur.

Osteoblastlar kemik kalsifikasyonun düzenleyen başka iki madde daha salgılamakatadır. Bunlardan birisi pirofosfatın hücre dışına çıkışına neden olan *nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1* (NPP1), diğeri ise pirofosfatın hücre içinden hücre yüzeyine taşınmasıyla hücre dışı havuza katılımını sağlayan *ankilozis proteini* (ANK) dir. NPP1 ya da ANK yetersizliği hücre dışı pirofosfatın azalmasına ve kemiğin aşırı kalsifikasyonuna neden olmaktadır. Bu ise, kemikte çıkıntılara ve hatta *ankilozan spondilit* olarak bilinen artritli kişilerde tendon ve ligament gibi diğer dokuların kalsifikasyonuna yol açmaktadır.

Anormal Koşullarda Kemik Dışı Dokularda Kalsiyum Çökmesi. Kemik dışındaki normal dokularda kalsiyum tuzlarının genelde çökmemesine karşın, bazı anormal koşullar altında çökme görülür. Örneğin, arteriyoskleroz adı verilen durumda kalsiyum tuzları arteryel duvarlarda çökerek, arterleri kemiğe benzer tüplere dönüştürür. Buna benzer bir olay da, kalsiyumun dejenerasyona uğrayan dokularda ve eski kan pıhtılarında çökmesidir. Bu vakalarda, belki de normalde kalsiyum tuzlarının çökmesini engelleyen baskılayıcı faktörler dokularda kaybolmakta, böylece çökmeye uygun ortam oluşmaktadır.

KALSİYUMUN KEMİK İLE HÜCREDIŞI SIVI ARASINDA DEĞİŞİMİ

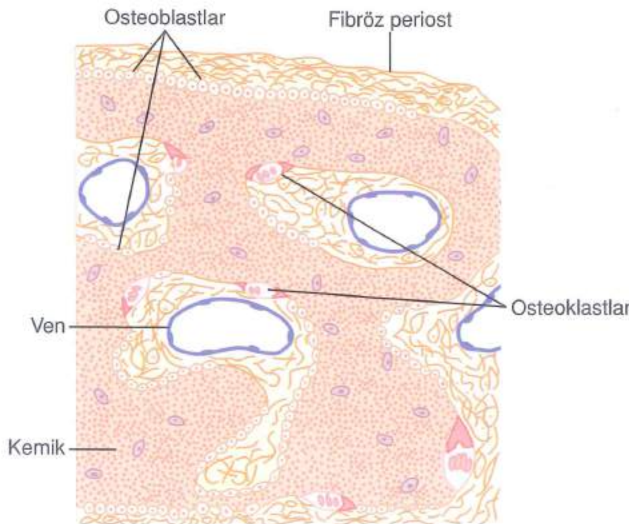
Eğer eriyebilen kalsiyum tuzları, intravenöz olarak enjekte edilirse, kalsiyum iyon konsantrasyonu hızla artar. Bununla beraber, yarım saat, bir saat ya da daha uzun bir süre sonra kalsiyum iyon konsantrasyonu normale döner. Benzer şekilde, eğer vücut sıvılarından fazla miktarda kalsiyum uzaklaşırsa, kalsiyum konsantrasyonu yarım saat ile bir saat içerisinde tekrar normale döner. Bu durum büyük oranda, kemiğin hücredışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonu ile dengeye gelen *değişebilir* tipte kalsiyum içermesinden kaynaklanır.

Bu değişebilir kalsiyumun küçük bir bölümü, bütün doku hücrelerinde, özellikle karaciğer ve gastrointestinal sistemdeki ileri derecede geçirgen hücrelerde bulunmaktadır. Bununla beraber, değişebilir kalsiyumun büyük çoğunluğu kemiklerde toplanmıştır. Kemikteki değişebilir kalsiyum miktarı toplam kemik kalsiyumunun yüzde 0,4-1,0'i kadardır. Bu kalsiyumun büyük bölümü kemikte, çabuk mobilize olabilen $CaHPO_4$ ya da diğer amorf tuzlar şeklinde depolanmıştır.

Değişebilir kalsiyumun vücut için büyük önemi vardır. Çünkü bu sayede, geçici olarak kalsiyumun arttığı ya da azaldığı koşullarda hızlı bir *tampon* mekanizması sağlanarak, hücredışı sıvıların kalsiyum düzeyinin aşırı artması ya da azalması önlenmektedir.

KEMİĞİN YAPIMI VE YIKIMI KEMİĞİN ŞEKİLLENMESİ

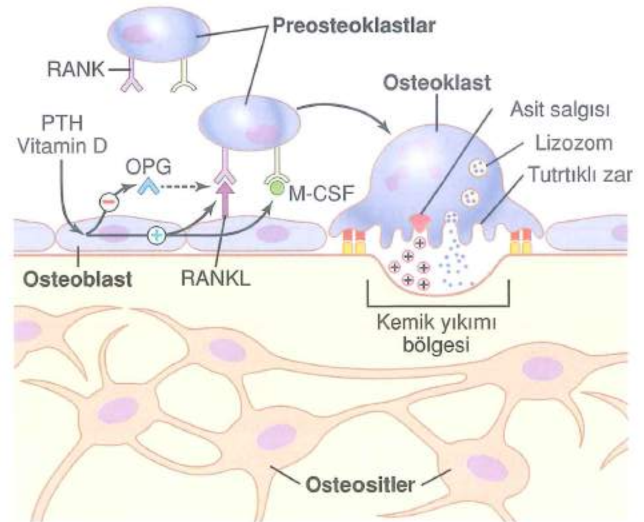
Kemiğin Osteoblastlar Tarafından Depolaması. Kemik *osteoblastlar* tarafından sürekli yapılır ve *osteoklastların* aktivitesiyle de sürekli yıkılır (**Şekil 80-4**). Osteoblastlar kemiklerin dış yüzeyinde ve kemik boşluklarında bulunur. Tüm yaşayan kemiklerde sürekli olarak hafif bir osteoblastik aktivite görülür (erişkinde kemik yüzeylerinin yüzde 4 kadarında her zaman aktivite vardır), böylece sürekli olarak yeni kemik yapımı olmaktadır.



Şekil 80-4. Aynı kemikte osteoblastik ve osteoklastik aktivite.

Kemik Yıkımı-Osteoklastların İşlevi. Osteoklastların yardımıyla kemik sürekli olarak yıkılmaktadır. Osteoklastlar, kemik iliğindeki monosit ya da monosit benzeri hücrelerden kaynaklanan, çok çekirdekli (50 kadar çekirdek) büyük fagositik hücrelerdir. Normalde erişkinlerde kemik yüzeyinin yüzde birinden daha az bir bölümünde aktivite gösterirler. Bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, kemiğin osteaklastlarla yıkımı paratiroit hormonla kontrol edilir.

Histolojik olarak kemik yıkımı osteoklastlara hemen bitişik kemik bölümünde gerçekleşir. Yıkımın şöyle gerçekleştiğine inanılmaktadır: Osteoklastlar villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatırlar (**Şekil 80-5**) Bu villuslardan iki tip madde salgılanır: (1) Osteoklast lizozomlarından serbestlenen proteolitik enzimler ve (2) sitrik asit ile laktik asidin de bulunduğu ve mitokondri ile salgı veziküllerinden serbestlenen bazı asitler. Enzimler, kemiğin organik matriksini sindirir ya da eritirler; asitler de kemik tuzlarını eritirler. Aynı zamanda, osteoklastlar kemik matriksinin ve kristallerin küçük parçalarını fagosite edip eriterek oluşturdukları ürünleri kana verirler.



Şekil 80-5. Osteoklastlarla kemik yıkımı. Paratiroit hormon osteoblastların üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve nükleer faktör κ-B ligandı için reseptör aktivatörün oluşmasını (*RANKL*) ve makrofaj koloni-uyarıcı faktör serbestlemesini sağlar. *RANKL*, *RANK*'a, makrofaj-koloni uyarıcı faktör de preosteoklast hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanır. *PTH* ayrıca osteoprotegerinin (*OPG*) yapımını da baskılar. Osteoprotegerin RANKL ile bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşümünü önleyen bir maddedir. Olgun osteoklastlarda tırtıklı bir zar gelişir ve asitlerle birlikte lizozomal enzimler serbestler, kemik yıkımı uyarılır. Osteositler, kemik yapımı sırasında kemik matriksi içinde yerleşip kalan osteoblastlardır; osteositler bütün kemik içine dağılmış durumda, birbiriyle bağlantılı bir hücreler sistemi oluştururlar.

Daha sonra da tartışılacağı gibi, PTH osteoklastik aktiviteyi ve kemik yıkımını uyarır, ancak bu süreç dolaylı bir yolla gerçekleşir. Kemik rezorbe eden osteoklast hücrelerin de PTH reseptörü yoktur. Bunun yerine osteoblastlar, osteoklast öncül hücrelerine olgun osteoklastları oluşturmaları için sinyal gönderir. Bu sinyalden sorumlu olan iki osteoblastik protein, *nükleer faktör κ-B ligandı için reseptör aktivatörü* (RANKL) ve *makrofaj koloni uyarıcı faktördür*, her iki protein de olgun osteoklastların oluşumu için gereklidir.

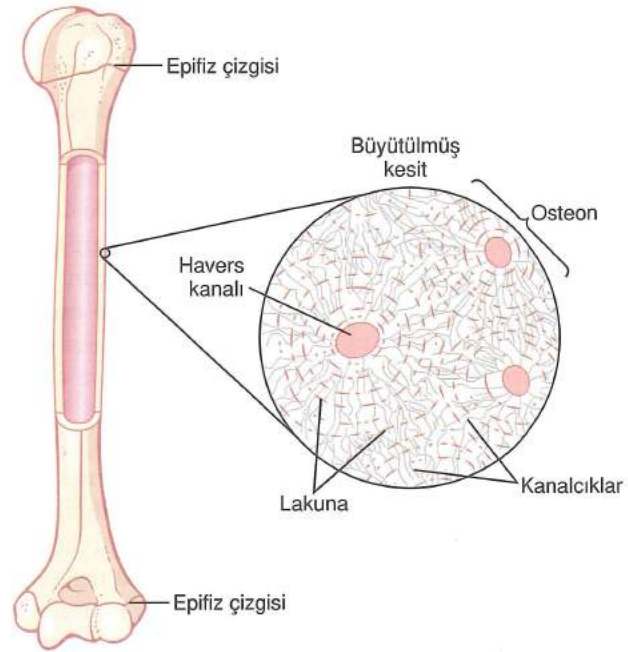
Komşu osteoblastlardaki reseptörlerine bağlanan PTH, pre osteoklastlar üzerinde bulunan ve osteoprotegerin ligandı (OPGL) da denilen RANKL sentezini uyarır. Preosteoklast hücreler üzerindeki reseptörlerin aktive olması onların çok çekirdekli olgun osteoklastlar haline farklılaşmalarını sağlar. Olgun osteoklastlarda tırtıklı kenarlar gelişir ve kemiğin yıkımına neden olacak asit ve enzimleri salgılarlar.

Osteoblastlar ayrıca, bazen osteoklastojenez inhibitör faktör olarak da adlandırılan ve kemik yıkımını baskılayan bir sitokin olan osteoprotegerini de üretir. OPG sahte reseptör gibi davranarak OPGL'ye bağlanır ve OPGL'nin kendi reseptörüne bağlanmasını önler. Böylece preosteoklastların olgun osteoklastlar haline gelmesini önlemiş olurlar. OPG, PTH'nun kemik yıkıcı etkisini engeller. Genetik olarak OPG taşımayan farelerin kemik kitlesi, normal farelere göre önemli oranda azdır.

Her ne kadar OPG'yi düzenleyen faktörler henüz iyi anlaşılmamışsa da, D vitamini ve PTH, gerek OPG oluşumunu önleyerek gerekse RANKL oluşumunu uyararak, olgun osteoklastların oluşumunu sağlamaktadır. Glukokortikoidler de OPG oluşumunu azaltıp RANKL yapımını artırarak osteklastik aktiviteyi ve kemik yıkımını uyarmaktadırlar. Östrojen hormonu ise OPG yapımını uyarmaktadır. OPG ile RANKL arasındaki dengeyi osteoblastlar sağlamakta, böylece osteklastik aktivite ve kemik yıkımında önemli bir rol oynamaktadırlar.

OPG-RANKL yolunun tedavi amaçlı kullanımı araştırılmaktadır. RANKL'ın reseptörüne bağlanmasını önleyerek, OPG'nin etkilerini taklit edebilecek yeni ilaçlar, bazı kemik kanserli hastalarda ve menopoz sonrası kadınlarda görülen kemik erimesini tedavi etmede etkili olabilir.

Normalde Kemik Oluşumu ve Yıkımı Denge İçindedir. Büyümekte olan kemikler dışında, normal olarak kemiğin yapım ve yıkım hızları birbirine eşit olduğu için, kemiğin toplam kütlesi sabit kalır. Osteoklastlar genellikle küçük yoğun kütleler halinde bulunurlar ve bu kütleler gelişirken üç hafta kadar kemiği yiyerek 0,2-1 mm genişliğinde ve birkaç mm uzunluğunda tüneller açarlar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolur, yerine tüneller osteoblastlarla dolar ve yeni kemik yapımı başlar. Sonra aylarca süren kemik yapımıyla, tüneller doluncaya kadar, boşlukların iç yüzünde konsantrik halkalar (lameller) şeklinde yeni kemik oluşur. Yeni kemik yapımı, o alanın kanını sağlayan damarlara ulaşınca durur. Bu damarların geçtiği kanallara havers kanalları denir. **Şekil 80-6**'da gösterildiği gibi, bu yolla oluşan yeni kemik depolama alanlarına *osteon* denir.



Şekil 80-6. Kemiğin yapısı.

Kemikte Sürekli Şekillenmenin Değeri. Kemikteki yapım ve yıkımın birçok önemli fizyolojik işlevi vardır. İlk olarak, kemik uğradığı stresle orantılı olarak gücünü artırmaktadır. Böylece ağır bir yüke maruz kalan kemik kalınlaşır. İkinci olarak, kemiğin şekli bile, stres kalıbına göre mekanik gücü desteklemek için yeniden düzenlenebilir. Üçüncüsü, yaşlanan kemik görece olarak daha zayıf ve kırılabilir hale geldiği için organik matriks dejenere oldukça yeni organik matrikse gereksinim duyulur. Bu yolla kemiğin normal dayanıklılığı devam ettirilir. Gerçekten de, yapımı ve yıkımı çok hızlı olan çocuklardaki kemikler, yapım ve yıkım hızı azalmış olan yaşlıların kemiklerine göre daha az kırılgandır.

Kemik Depolanma Hızının Kemiğin Maruz Kaldığı "Strese" Bağlı Kontrolü. Kemik yapımı, kemiğin taşımak zorunda olduğu sıkışma yüküyle orantılıdır. Örneğin atletlerin kemikleri, atlet olmayanlarınkine göre daha ağırdır. Ayrıca, kişi bir bacağı alçıda olduğundan öteki bacağı ile yürüyorsa, birkaç hafta içinde alçıdaki bacak incelir ve kalsifikasyon yüzde 30'a iner. Halbuki öteki bacak normal kalsifikasyonla kalınlığını korur. Bu

nedenle, sürekli fiziksel stres kalsifikasyonu ve kemiğin osteoblastik depolanmasını uyarır.

Kemik stresi, bazı koşullarda kemiğin şeklini de belirler. Örneğin, eğer bacağın uzun kemiği ortasından kırılır ve açı yapacak şekilde iyileşirse, açının iç tarafındaki sıkışma stresi kemik depolanmasını artırırken, açının basınca uğramayan tarafında ise emilimin fazlalaştığı görülür. Böylece yıllar sonra açının iç tarafındaki kemik depolanması ve dışta incelmesiyle kemik hemen hemen düzleşir. Bu durum özellikle, kemiğin yeniden şekillenmesinin hızlı olduğu çocukluk çağında görülmektedir.

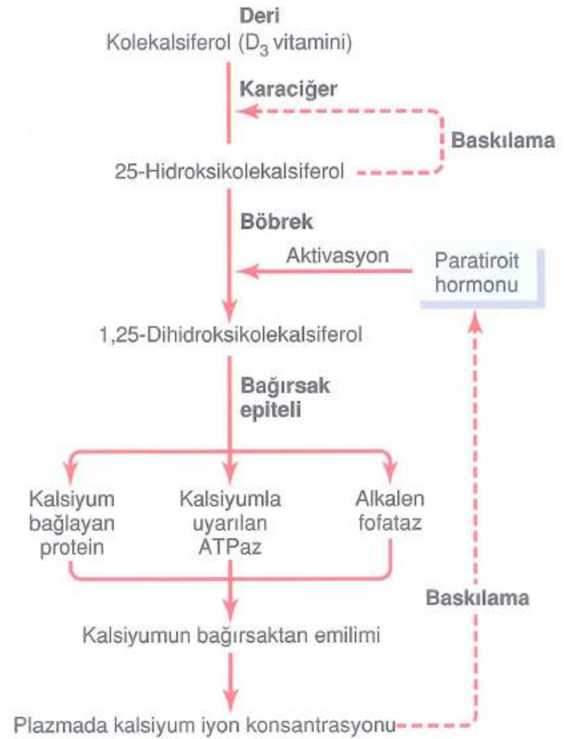
Kırığın Onarımı Osteoblastları Aktive Eder. Kemikteki kırık, periosttaki ve kemik içindeki osteoblastları en üst düzeyde aktive eder. Keza, "kemik zarı" denilen, kemik yüzey dokusunda yer alan ve kemiğin kök hücreleri olarak adlandırılan osteoprojenitör hücrelerden çok sayıda yeni osteoblastlar oluşur. Böylece kısa süre içinde, kemiğin iki kırık ucu arasında, büyük bir osteoblastik doku kütlesi, yeni organik kemik matriksi ve kısa bir süre sonra da kalsiyum tuzlarının depolanması görülür. Buna *kallus* adı verilmektedir.

Birçok kemik cerrahı, kırığın iyileşmesini hızlandırmak için, kemik stresi olayından yararlanır. Özel mekanik sabitleme aygıtları kullanılarak, kırılan kemiğin parçaları ucuca getirilip, hastanın bu kemiği hemen kullanabilmesi sağlanır. Bu da, kuşkusuz kırılan kemiğin karşıt uçlarında stres yaratarak, osteoblastik aktiviteyi artırır ve iyileşme sürecini kısaltır.

D VİTAMİNİ

D vitamini bağırsak kanalından kalsiyum emilimini artıran güçlü bir etkiye sahiptir. Daha sonra tartışılacağı gibi, D vitamininin aynı zamanda hem kemik depolaması hem de kemik rezorpsiyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Ancak D vitamini kendi başına bu etkileri yapabilen aktif bir madde değildir. Önce karaciğer ve böbreklerde birbirini izleyen reaksiyonlarla, D vitaminin aktif ürünü olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole [1,25 $(OH)_2D_3$ de denir] dönüşmesi gerekir. **Şekil 80-7**'de, bu maddenin D vitamininden yapım aşamaları görülmektedir. Şimdi bu aşamaları inceleyelim:

Kolekalsiferol (Vitamin D_3) Deride Yapılır. D vitamini ailesine ait sterollerden pek çok farklı bileşikler ortaya çıkmaktadır. Hepsi de az çok aynı işlevi yürüten bu bileşiklerin en önemlisi vitamin D_3, kolekalsiferoldür. Kolekalsiferol büyük ölçüde derideki *7-dehidrokolesterolden*, güneşin ultraviyole ışınlarının etkisi sonucu oluşmaktadır. Böylece, yeterli şekilde güneşe maruz kalma D vitamini yetersizliğini önler. Besinlerle alınan D vitamini bileşikleri, işlevi etkilemeyen bir ya da daha fazla atomun dışında, kolekalsiferolün aynıdır.



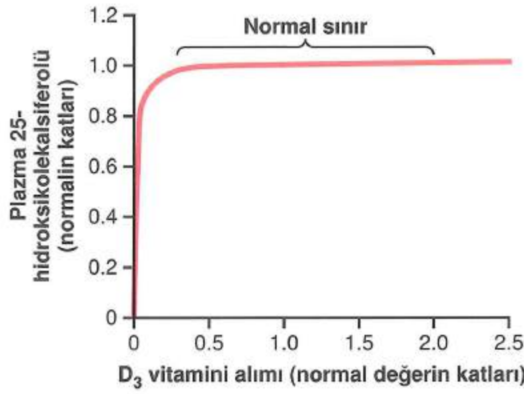
Şekil 80-7. D_3 vitamininin 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşturmak üzere aktivasyonu ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun kontrolünde D vitaminin rolü.

Kolekalsiferolün Karaciğerde 25-Hidroksikolekal siferole Dönüşümü. Kolekalsiferolün 25-hidrosikolekalsiferole dönüşümünde ilk aşama karaciğerde gerçekleşir. Bu süreç aynı zamanda kendi kendini sınırlamaktadır; çünkü 25-hidrosikolekalsiferol, dönüşüm reaksiyonlarına geribildirim ve baskılayıcı etki yapmaktadır.

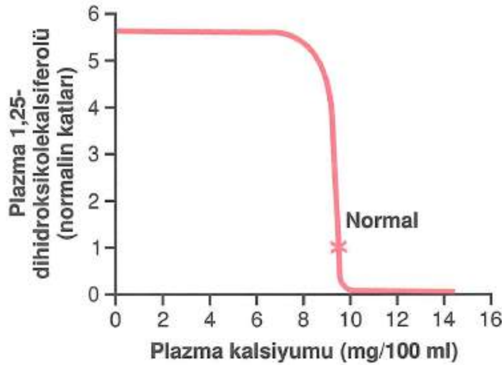
Bu geribildirim etkisi iki nedenle çok önemlidir: İlk olarak, **Şekil 80-8**'de gösterilen etkisiyle, geribildirim mekanizması, plazma 25-hidrosikolekalsiferol konsantrasyonunu çok duyarlı bir şekilde düzenler. D_3 vitamini alımının birçok kat değişebilmesine karşın, 25-hidroksikolekalsiferolün, ortalama normal değerin ancak yüzde birkaçı kadar değiştiğine dikkat ediniz. Bu yüksek derecedeki geribildirim, besinlerde çok fazla miktarda D vitamini bulunsa bile, aşırı etkilerin ortaya çıkmasını önler.

İkinci olarak, D_3 vitamini, 25-hidroksikolekalsiferole bu şekildeki kontrollü dönüşümünden sonra vücutta ancak birkaç hafta kalabilirken, dönüşüme uğramamış şekilde karaciğerde aylarca depo edilebilir.

1,25-Dihidroksikolekalsiferolün Böbreklerde Yapımı ve Paratiroit Hormonu Tarafından Kontrolü. **Şekil 80-7** aynı zamanda 25-hidroksikolekalsiferolün böbreklerin proksimal tübüllerinde *1,25-dihidroksikolekalsiferole* dönüşüm mekanizmasını da göstermektedir. Bu madde D vitamininin en aktif şeklidir. **Şekil 80-7**'de



Şekil 80-8. D_3 vitamininin alımındaki artışın, plazma 25-hidroksikolekalsiferol konsantrasyonuna etkisi. Şekilde D vitamini alımındaki çok büyük değişikliklerin sonuçta oluşan aktive edilmiş D vitamini miktarı üzerine etkisinin çok küçük olduğu görülmektedir.



Şekil 80-9. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonuna etkisi. Şekilde kalsiyum konsantrasyonunun hafifçe normalin altına düşmesinin, D vitamini oluşumunu belirgin şekilde artırdığı ve buna bağlı olarak da kalsiyumun ince bağırsaktan emiliminin büyük ölçüde arttığı görülmektedir.

görülen ilk ürünler D vitamininin etkisine binde birden daha az oranda sahiptir. Bu nedenle, böbreklerin yokluğunda, D vitamini etkisinin büyük bir bölümünü kaybeder.

Şekil 80-7'de, 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümü için paratiroit hormonunun gerekli olduğuna da dikkat ediniz. Bu hormon bulunmazsa 1,25-dihidroksikolekalsiferol hiç ya da hemen hemen hiç oluşmaz. Bu nedenle, paratiroit hormonu, D vitamininin vücuttaki işlevsel etkileri bakımından çok güçlü bir rol oynamaktadır.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonu 1,25-Dihidroksikolekalsiferol Yapımını Kontrol Eder. Şekil 80-9'da görüldüğü gibi, plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonu plazma kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılı olarak kontrol edilir. Bunun iki nedeni vardır. İlk olarak, kalsiyum iyonunun kendisi 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü engelleyen zayıf bir etkiye sahiptir. İkinci ve hatta daha önemli olarak, bölümde daha sonra görüleceği gibi, plazmada kalsiyum iyon konsantrasyonu 9-10 mg/100 ml'nin üzerine yükseldiği zaman paratiroit hormonunun salgı hızı önemli ölçüde baskılanır. Kalsiyum iyon konsantrasyonu bu değerlerin altında olduğu zaman paratiroit hormonu, böbreklerde 25-hidroksikolekalsiferolün, 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü sağlar. Kalsiyum konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda, paratiroit hormonunun baskılanması sonucu 25-hidrosikolekalsiferol, neredeyse hiç D vitamini etkisi olmayan başka bir maddeye, 24, 25-dihidroksikolekalsiferole dönüşür.

Bu nedenle, plazma kalsiyumu yüksek olduğunda, 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu büyük çapta baskılanır. Bu madde bulunmadığı zaman da kalsiyumun bağırsak kanalından, kemikten ve böbrek tübüllerinden emilimi azalır. Böylece kalsiyum iyon konsantrasyonu normal düzeye iner.

D VİTAMİNİNİN ETKİLERİ

D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ince bağırsaklar, böbrekler ve kemikler üzerine çeşitli etkiler göstererek kalsiyum ve fosfat iyonlarının hücredışı sıvıya emilimini artırır ve bu maddelerin geribildirimle kontrolüne katkıda bulunur.

D vitamini reseptörleri vücutta birçok hücrede bulunur ve başlıca hedef hücrelerin çekirdeklerinde yer alır. Steroidler ve tiroit hormonu reseptörleri gibi D vitamini reseptörlerinin de hormon bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeleri vardır. D vitamini reseptörü bir başka hücreiçi reseptör olan retinoid-X reseptörü ile bir komleks oluşturur. Bu kompleks DNA'ya bağlanarak genellikle transkripsiyon olayını aktive eder. Ancak bazı durumlarda D vitamininin transkripsiyonu baskıladığı görülür. Her ne kadar D vitamini reseptörü birçok kolekalsiferol formunu bağlarsa da, 1,25-dihidroksi kolekalsiferol'e ilgisi 25-hidroksi kolekalsiferolden 1000 kat daha fazladır.

D Vitamininin Bağırsaktan Kalsiyum Emilimini Artıran "Hormonal" Etkisi. 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün kendisi bir "hormon" gibi etki göstererek kalsiyumun bağırsaktan emilimini artırır. Bu etkiyi başlıca, bağırsak epitel hücrelerindeki, *kalbindin* denilen kalsiyum-bağlayıcı proteinin, 2 günlük bir süre sonunda, sentezini artırmak yoluyla yapar. Bu protein, kalsiyumu hücrelerin fırçamsı kenarından sitoplazmaya taşır. Daha sonra kalsiyum, kolaylaştırılmış difüzyonla, hücrelerin bazolateral zarından geçer. Kalsiyum emilim hızı, kalsiyum-bağlayan proteinin miktarıyla doğru orantılıdır. Ayrıca, 1,25-dihidroksikolekalsiferol vücuttan uzaklaştıktan sonra, protein daha haftalarca hücrede kalarak kalsiyum emilimini uzun bir süre etkiler.

1,25-dihidroksikolekalsiferolün kalsiyum emiliminde rol oynayan diğer etkileri, (1) epitel hücrelerinin

fırçamsı kenarında, kalsiyumla uyarılan ATPaz yapımını sağlaması ve (2) epitel hücrelerinde alkalen fosfat yapımını sağlamasıdır. Bu etkilerin ayrıntıları tam olarak açık değildir.

D Vitamini Bağırsaklardan Fosfat Emilimini Sağlar. Fosfat bağırsaklardan çok kolay bir şekilde absorbe olmakla birlikte, fosfatın bağırsak epitelinden geçişi D vitamini ile hızlandırılmaktadır. Bu olayın 1,25-dihidroksikolekalsiferolün doğrudan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir, ancak sekonder olarak hormonun kalsiyum absorpsiyonu üzerine olan etkilerine de bağlı olabilir. Kalsiyum daha sonra, fosfat için bir taşıyıcı görevi yapar.

D Vitamini Böbreklerden Kalsiyum ve Fosfat Atılmasını Azaltıcı Etki Gösterir. D Vitamini ayrıca böbrek tübüllerinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının emilimini artırarak bu maddelerin idrarla atılmalarını azaltır. Ancak, bu zayıf bir etkidir ve olasılıkla bu maddelerin hücredışı sıvıdaki konsantrasyonlarının kontrolünde çok önemli bir role sahip değildir.

D Vitamininin Kemiklere Etkisi ve Paratiroit Hormon Aktivitesi ile İlişkisi. D Vitamini hem kemik yıkımı hem de kemik depolaması üzerinde önemli etkilere sahiptir. *Aşırı miktarda D vitamini uygulanması, kemiklerin yıkımına yol açar.* D vitamini eksikliğinde, paratiroit hormonunun kemik absorpsiyonu üzerine etkisi (ileride tartışılacak) büyük ölçüde azalır veya engellenir. D vitaminin bu etkisi, 1,25-dihidroksikolekalsiferolün hücre zarlarından kalsiyum taşınmasını artırıcı etkisine bağlıdır.

Az miktarlardaki D vitamini kemik kalsifikasyonunu sağlar. Bu etkinin mekanizmalarından birisi, D vitamininin kalsiyum ve fosfatın ince bağırsaklardan emilimini artırmasıdır. Ancak, böyle bir artış olmadığı durumlarda bile kemik mineralizasyonunu artırmaktadır. Burada, yine mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Büyük olasılıkla 1,25-dihidroksikolekalsiferolün kalsiyumun hücre zarlarından taşınmasını sağlamasına bağlıdır. Ancak, bu durumda taşınma osteoblastik veya osteositik hücre zarlarında ters yönde olmaktadır.

PARATİROİT HORMON

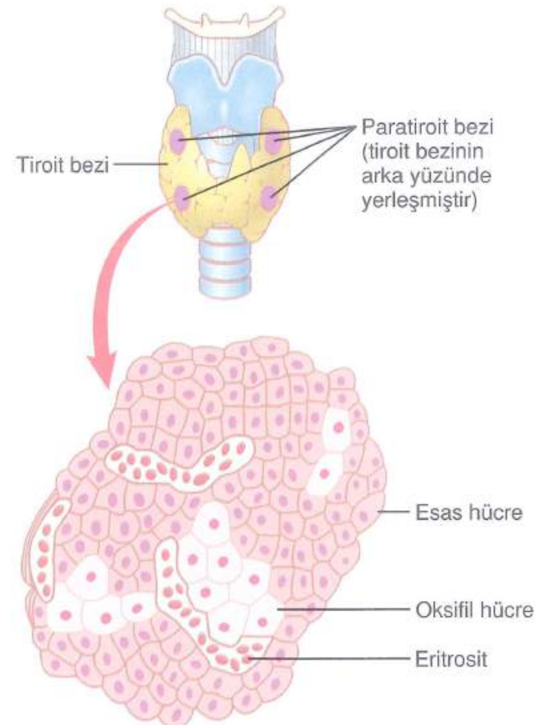
Paratiroit hormonu, kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan geriemilimini, böbreklerden atılmalarını ve hücredışı sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların hücredışı sıvıdaki düzeylerini kontrol eden güçlü bir hormondur. Paratiroit bezi aktivitesinin artması kemikten kalsiyum tuzlarının hızla emilimine yol açarak hücredışı sıvıda hiperkalsemi oluşturur. Bunun aksine, paratiroit bezlerinin hipofonksiyonu ise hipokalsemiye ve sıklıkla tetaniye neden olur.

Paratiroit Bezlerin Fizyolojik Anatomisi. İnsanda normal olarak dört adet paratiroit bezi bulunmaktadır. Bunlar tiroit bezinin hemen arkasında yer alır-tiroit bezinin her iki tarafta üst ve alt kutuplarında birer tane olacak şekilde yerleşmişlerdir. Her bir bez yaklaşık 6 mm uzunluğunda, 3 mm genişliğinde ve 2 mm kalınlığındadır. Makroskopik görünüşleri koyu kahverengi yağa benzer. Bu nedenle, tiroit ameliyatları sırasında paratiroit bezleri lokalize etmek güçtür. Bu bezlerin önemi bilinmeden önce, tam ya da tama yakın tiroidektomi sırasında sıklıkla paratiroitler de çıkarılmaktaydı.

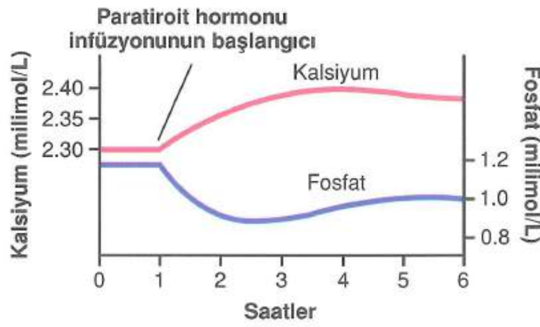
Paratiroit bezlerinin yarısının çıkarılması önemli fizyolojik anormalliklere yol açmaz. Bununla birlikte, dört bezden üçünün çıkarılması, genellikle geçici bir hipoparatiroidizme yol açar. Ancak, paratiroit bezlerinden geride kalan küçük bir doku parçası hipertrofiye olarak tüm bezlerin işlevini üstlenebilir.

Şekil 80-10'da görüldüğü gibi, erişkin paratiroit bezleri başlıca esas hücreler ve oksifil hücreleri içerir. Oksifil hücreler genç insanlarda ve hayvanların birçoğunda bulunmamaktadır. Paratiroit hormonunun çoğu esas hücreler tarafından salgılanır. Oksifil hücrelerin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Bunların hormon salgılamayan esas hücrelerin boşalmış ya da değişikliğe uğramış şekilleri olduklarına inanılmaktadır.

Paratiroit Hormonun Kimyası. PTH saf şekilde elde edilmiştir. Hormon önce 110 amino asit zincirinden oluşan bir polipeptit olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve



Şekil 80-10. Dört paratiroit bezi tiroit bezinin hemen arkasında yer alır. Paratiroit hormonunun (PTH) neredeyse tamamı esas hücreler tarafından sentez edilir ve salgılanır. Oksifil hücrelerin işlevi belirsizdir, fakat bunlar değişime uğramış veya artık PTH salgılayamayacak şekilde baskılanmış esas hücreler olabilirler.



Şekil 80-11. Orta hızda paratiroit hormonu infüzyonu ile ilk beş saat içinde kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarındaki değişikliklerin yaklaşık düzeyleri.

Golgi aygıtında önce 90 amino asitlik prohormona, sonra 84 amino asitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. Hormon son şekliyle yaklaşık 9500 molekül ağırlığındadır. Paratiroit bezlerden molekülün N terminal ucuna yakın 34 amino asitlik daha küçük bileşikler de izole edilmiştir, bunlar da tüm paratiroit hormon aktivitesine sahiptirler. Böbrekler 84 amino asitlik büyük moleküllü hormonu dakikalar içerisinde uzaklaştırabilirken, bu küçük moleküllü bileşikleri saatler içerisinde bile uzaklaştıramamaktadır. Bu nedenle, hormonal aktivitenin büyük bir bölümünden bu küçük moleküller sorumludur.

PARATİROİT HORMONUNUN EKSTRASELÜLER SIVIDAKİ KALSİYUM VE FOSFAT KONSANTRASYONUNA ETKİSİ

Şekil 80-11'de bir hayvana ani olarak paratiroit hormonu infüzyonuna başlanarak, birkaç saat devam edilmesi durumunda, hormonun kan kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna etkisi görülmektedir. İnfüzyonun başlamasıyla, kalsiyum iyon konsantrasyonunun artarak, yaklaşık dördüncü saatte platoya ulaştığına dikkat ediniz. Öte yandan, fosfat konsantrasyonu çok daha hızlı azalarak, bir veya iki saat içinde düşük bir değere ulaşmaktadır. Kalsiyum konsantrasyonunun artması başlıca iki etkiye bağlıdır: (1) Paratiroit hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfat emilimine yol açması ve (2) Paratiroit hormonunun hızlı etkisiyle böbreklerden kalsiyum atılmasının azalması. Fosfat konsantrasyonunun azalması ise paratiroit hormonunun böbreklerden fosfat atılmasını artıran etkisine dayanır ve bu etki kemikteki fosfat emiliminin artışından daha baskındır.

Paratiroit Hormon Kalsiyum ve Fosfatın Kemikten Mobilize Olmasını Artırır

Paratiroit hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfatın mobilize olmasına neden olan iki etkisi vardır. Bunlardan ilki dakikalar içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca giderek artar. Bu dönem mevcut kemik hücrelerinin (başlıca osteositler) kalsiyum ve fosfat emilimini artırmalarına bağlıdır. İkinci dönem ise, daha yavaş olan ve tam gelişmesi için günler, hatta haftalar gerektiren dönemdir. Bu dönemde osteoklastların çoğalması söz konusudur. Bunu kemikten kalsiyum fosfat tuzlarının emiliminden çok, kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunda artış izlemektedir.

Kemiklerden Kalsiyum ve Fosfat Emiliminin Hızlı Evresi-Osteoliz. Çok miktarda paratiroit hormonu enjekte edildiğinde, yeni kemik hücreleri gelişmeden çok daha önce, birkaç dakika içinde kan kalsiyum konsantrasyonu yükselir. Histolojik ve fizyolojik araştırmalar PTH'nın kemikte iki bölgeden (1) kemikte osteositlere yakın kemik matriksinden ve (2) kemik yüzeyindeki osteoblastlara yakın bölgelerden kemik tuzlarını uzaklaştırdığını göstermektedir.

Ancak hem osteoblast hem de osteositler osteoblastik özellikleriyle normal olarak kemik depolaması ve kalsifikasyonu ile ilgili görev yaparlar. Bu nedenle, bu iki hücrenin kemik tuzlarının mobilize olmasına yol açabileceklerini düşünmek zordur. Bununla birlikte, yakın zamanlarda yapılan araştırmalar, osteoblast ve osteositlerin, osteoklastlara komşu küçük yüzey alanları dışında bütün kemik yüzeyine yayılan, birbirine bağlı bir hücre sistemi oluşturduğunu göstermiştir (bkz. **Şekil 80-5**). Ayrıca, bütün kemik yapıda osteositten osteosite uzun ince çıkıntılar uzanmakta ve bu çıkıntılar yüzeydeki osteosit ve osteoblastları birleştirmektedir. Bu yaygın sisteme *osteositik zar sistemi* adı verilir. Bu sistemin, kemiği hücredışı sıvıdan ayıran bir zar görevi yaptığı sanılmaktadır.

Osteositik zarla kemik arasında bulunan az miktardaki sıvıya *kemik sıvısı* denir. Deneyler, osteositik zarın, kalsiyum iyonlarını kemik sıvısından hücredışı sıvıya pompalayarak bu sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun, hücredışı sıvıdakinin ancak üçte biri değerinde kalmasını sağladığını göstermektedir. Osteositik pompa aşırı aktif olduğu zaman, kemik sıvısında kalsiyum konsantrasyonu daha da düşük bir düzeye indiğinden kalsiyum fosfat tuzları kemikten absorbe olur. *Osteoliz* adı verilen bu olay kemiğin fibröz ve jel matriksi absorbe olmadan meydana gelir. Pompa inaktif olduğu zaman, kemik sıvısında kalsiyum konsantrasyonu çok yükselerek kalsiyum fosfat tuzları yeniden kemik matriksinde depolanır.

Acaba, bu tabloda paratiroit hormonunun yeri neresidir? Öncelikle osteoblast ve osteositlerin hücre zarlarında paratiroit hormonun bağlanabileceği reseptörler vardır. PTH kalsiyum pompasını kuvvetli biçimde aktive ederek, kalsiyum fosfatı hücrelerin yakınında bulunan amorf kemik kristallerinden uzaklaştırır. Paratiroit hormonunun, osteositik zarın kemik sıvısı tarafından kalsiyum geçirgenliğini artırarak, bu pompayı uyardığı sanılmaktadır. Böylece, kemik sıvısından hücre zarlarına kalsiyumun

difüzyonu sağlanır. Daha sonra kalsiyum hücre zarlarının öbür yüzüne pompalanarak ekstraselüler sıvıya verilir.

Kemik Yıkımının Yavaş Dönemi ve Kalsiyum Fosfatın Serbestleşmesi-Osteoklastların Aktivasyonu. Paratiroit hormonunun çok daha iyi bilinen ve açık kanıtları olan etkisi osteoklastları aktive etme yeteneğidir. Osteoklasların hücre zarlarında paratiroit hormon için reseptör proteinler bulunmaz. Ancak aktive olmuş osteosit ve osteblastlar, ikinci bir "sinyali" osteoklastlara gönderirler. Daha önce belirtildiği gibi bu major ikinci sinyal, preosteoklast hücrelerini aktive eden ve onların olgun osteklastlar haline dönüşmesini sağlayan ve kemiğin haftalar ya da aylar boyunca sürecek emilim işlevini yapmalarını sağlayan RANKL'dır.

Osteoklastik sistemin aktivasyonu iki aşamada gerçekleşir: (1) Mevcut osteoklastların hızla aktivasyonu ve (2) yeni osteoklastların oluşumu. Genellikle paratiroit hormonunun birkaç gün aşırı salgılanması ile osteoklastik sistem aktive olarak iyice gelişir ancak bu kuvvetli uyarı altında artmaya genellikle aylarca devam eder.

Aşırı PTH salgısından birkaç ay sonra osteoklastik kemik yıkımı kemiklerin zayıflamasına yol açarak, sekonder osteoblast aktivasyonuna neden olur. Böylece bu güçlü etki ile genellikle hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivite artar. Ancak bu geç dönemde de, paratiroit hormonunun sürekli aşırı salgılanması durumunda, kemik yıkımı depolanmasından daha fazladır.

Kemikte, hücredışı sıvının içerdiği toplam kalsiyum miktarına göre çok daha fazla (yaklaşık 1000 kat) kalsiyum bulunmaktadır, böylece paratiroit hormonu vücut sıvılarındaki kalsiyum konsantrasyonunu çok artırdığı zaman bile, bunun kemiklerde ani bir değişikliğe neden olması beklenmez. Ancak paratiroit hormonunun uzun süre (aylar ya da yıllarca) alınması ya da fazla salgılanması, sonuçta tüm kemiklerde aşırı yıkım sonucu, çok çekirdekli osteoklastlarla dolu geniş boşlukların oluşumuna yol açar.

Paratiroit Hormonu Böbrekten Kalsiyum Atılmasını Azaltır, Fosfat Atılmasını Artırır

Paratiroit hormonunun vücuda dışarıdan verilmesi, idrarla derhal hızlı bir şekilde fosfat atılmasına yol açar. Bu etki, PTH'nın proksimal tübüllerde fosfat iyonlarının geriemilimini azaltmasının bir sonucudur.

Paratiroit hormon, fosfatın geriemilmesini azaltırken, aynı zamanda, kalsiyumun geriemilimini artırır. Ayrıca, fosfat iyonlarına benzer şekilde, sodyum, potasyum ve amino asit iyonlarının geriemilmesini azaltırken, magnezyum ve hidrojen iyonlarının geriemilim hızını da artırır. Kalsiyum emilimi artışı temel olarak *distal tübüllerin son kısımları, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanalların ilk bölümlerinde* yer almaktadır.

Paratiroit hormonunun, böbreklerde kalsiyum geriemilimini artıran etkisi olmasaydı, kalsiyumun sürekli olarak idrarla kaybedilmesi, sonunda, kemiğin ve hücredışı sıvıların bu mineralden yoksun kalmasına neden olurdu.

Paratiroit Hormonunun Kalsiyum ve Fosfatın Bağırsaklardan Emilimini Artırıcı Etkisi

Burada, paratiroit hormonun, kalsiyum ve fosfatın her ikisinin de bağırsaktan emilmesini çok artırdığını hatırlatalım. Bölümde daha önce açıklandığı gibi, paratiroit hormon bu görevi D vitamininden 1,25-dihidroksikolekalsiferol yapımını artırarak yürütmektedir.

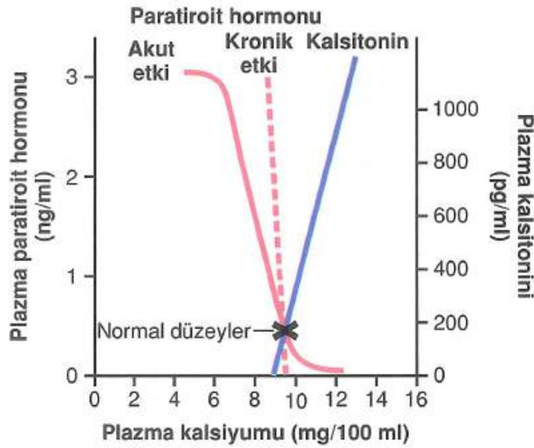
Paratiroidin Etkilerinde Aracı Olarak Siklik AMP'nin Rolü. Paratiroit hormonunun hedef organlarındaki etkisinin büyük bir bölümü siklik AMP *ikinci haberci* mekanizması aracılığı ile ortaya çıkar. Paratiroit hormonu verildikten birkaç dakika sonra, osteosit, osteoklast ve diğer hedef hücrelerde siklik AMP konsantrasyonu artar. Bu siklik AMP, osteoklastlardan kemik yapan enzim ve asitlerin salgılanması, böbreklerde 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu gibi etkilerden sorumlu olabilir. Bununla birlikte, PTH'nın muhtemelen ikinci haberci mekanizmasından bağımsız doğrudan etkileri bulunmaktadır.

PARATİROİT SALGISININ KALSİYUM İYON KONSANTRASYONU İLE KONTROLÜ

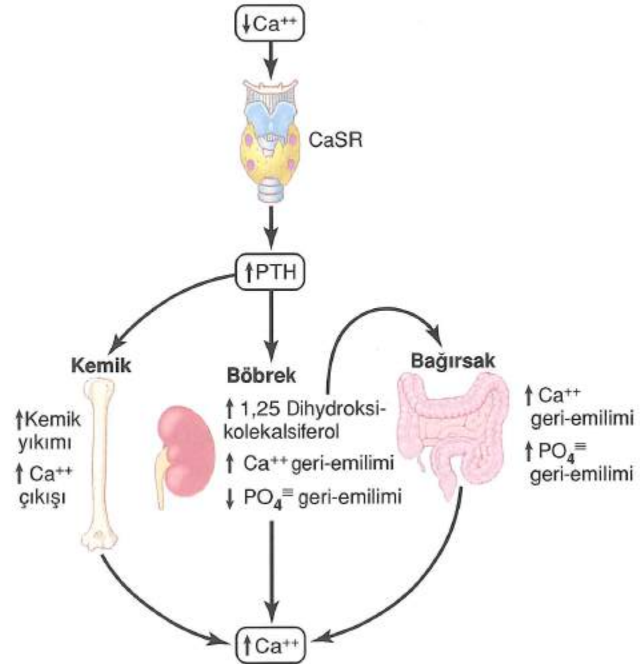
Hücredışı sıvının kalsiyum konsantrasyonundaki çok hafif bir azalma bile, birkaç dakika içinde paratiroit bezlerde salgı hızını artırır ve kalsiyum konsantrasyonundaki azalma devam ederse, bezler bazen beş kat ya da daha fazla hipertrofiye uğrar. Örneğin, raşitizmde kalsiyum düzeyi genellikle hafifçe azaldığı halde, paratiroit bezler önemli ölçüde genişler. *Hamilelik* sırasında da annenin hücredışı sıvısında kalsiyum azalması güçlükle ölçülebilecek derecede az olsa bile, bezler çok büyür; *emzirme* sırasında da kalsiyum süt yapımında kullanıldığı için bezler yine büyümektedir.

Öte yandan, kalsiyum iyon konsantrasyonunu artıran herhangi bir durumda, paratiroit bezleri küçülür ve aktiviteleri azalır. Bu koşullar arasında, (1) diyette fazla miktarda kalsiyum bulunması, (2) diyette D vitamininin artması ve (3) PTH dışındaki faktörlerle (örneğin; kullanılmayan kemiklerdeki kemik yıkımı gibi) ortaya çıkan kemik absorpsiyonu sayılabilir.

Hücredışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonundaki değişiklikler paratiroit hücrelerin zarlarındaki kalsiyuma-duyarlı reseptör (CaSR) tarafından algılanır. CaSR bir G proteine bağımlı reseptördür ve kalsiyum iyonlarıyla uyarılınca, fosfolipaz C aktive olur ve hücre içinde inozitol 1,4,5-trifosfat ile diaçilgliserol oluşumu artar. Bu hücre içi depolardan kalsiyum salgılanmasını uyarır ki bu da PTH salgılanmasını azaltır. Tersine hücredışı sıvıda



Şekil 80-12. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun, plazma paratiroit hormonu ve kalsitonin konsantrasyonları üzerine yaklaşık etkisi. Özellikle kalsiyum konsantrasyonundaki çok küçük kronik değişikliklerin paratiroit hormon konsantrasyonunu yüzde 100 gibi yüksek oranda değiştirebildiğine dikkat ediniz.



Şekil 80-13. Hücredışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonu azaldığında, paratiroit hormonun (PTH) kemik, böbrekler ve bağırsaklar üzerine etkilerinin özeti. CaSR, kalsiyuma duyarlı reseptör.

kalsiyum iyon konsantrasyonu azalırsa, bu yollar inhibe olur ve PTH salgılanması uyarılır.

Şekil 80-12, plazma kalsiyum konsantrasyonu ile plazma paratiroit hormonu konsantrasyonu arasındaki yaklaşık ilişkiyi nicel olarak göstermektedir. Kırmızı kesiksiz çizgi ile belirtilen eğri, kalsiyum konsantrasyonu birkaç saatlik süreyle değiştiğinde ortaya çıkan akut etkiyi göstermektedir. Eğride görüldüğü gibi, kalsiyum konsantrasyonunun normalden hafifçe azalması bile, plazma PTH'sını iki ya da üç kat artırmaktadır. Öte yandan, kesikli kırmızı çizgi ile belirtilen eğride görüldüğü gibi, kalsiyum iyon konsantrasyonunun haftalar süresince değişmesiyle ortaya çıkan kronik etkide, bezlerin fazlaca hipertrofiye uğraması için yeterli bir süre vardır. Böylece plazma kalsiyum konsantrasyonunda %0,1 mg gibi küçük bir düşme bile PTH salgısını iki katına çıkarabilmektedir. Bu, vücudun plazma kalsiyum konsantrasyonunu uzun süreli kontrol eden çok güçlü geribildirim sistemin temelini oluşturmaktadır.

PARATİROİT HORMON ETKİLERİNİN ÖZETİ

Şekil 80-13 hücredışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonu azaldığında artan PTH salgısının etkilerini özetlemektedir: 1) PTH kemik yıkımını uyararak hücredışı sıvıya kalsiyum salınmasını sağlamakta, 2) PTH böbrek tübüllerinden kalsiyumun geriemilimini artırırken fosfatın geriemilimini azaltmakta, böylece kalsiyumun atılmasını azaltırken fosfatın atılmasını artırmaktadır. 3) PTH, 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü sağlayarak da kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırmaktadır. Bu etkiler birlikte hücredışı sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonunun sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır.

KALSİTONİN

Kalsitonin tiroit bezinden salgılanan ve plazma kalsiyum konsantrasyonunu *düşüren* peptit yapısında bir hormondur. Etkileri paratiroit hormonunun etkilerine ters yöndedir. Ancak kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolünde PTH'ya göre etkileri nicel olarak daha azdır.

Hormon tiroit bezindeki folliküller arasında bulunan *parafolliküler hücreler ya da C hücreleri* adı verilen hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. Bu hücreler insanda tiroit bezinin ancak %0,1 kadarını oluştururlar ve balıklar, kurbağalar, kuşlar ve sürüngenler gibi aşağı sınıf hayvanlarda *ultimobrankiyal bezlerin* kalıntılarıdırlar. Kalsitonin 32 amino asitten oluşan yaklaşık 3400 molekül ağırlığında bir peptittir.

Plazma Kalsiyum Konsantrasyonunda Artma Kalsitonin Salgılanmasını Uyarır. Kalsitonin salgılanmasının primer uyaranı plazma kalsiyum konsantrasyonunda artmadır. Bu etki, PTH'nın tamamen tersidir; çünkü PTH kalsiyum konsantrasyonunda azalma ile uyarılır.

Genç hayvanlarda, daha az oranda da yaşlı hayvanlarda ve insanlarda plazma kalsiyum konsantrasyonunda yüzde 10 kadar bir artış bile kalsitonin salgılanmasında 2 veya daha fazla kat ani bir artışa yol açar. Bu durum, **Şekil 80-12**'de mavi çizgi ile gösterilmiştir. Bu da plazma iyon konsantrasyonun kontrolünde ikinci bir geribildirim kontrol mekanizmasını oluşturur. Ancak bu mekanizma kısmen daha zayıftır ve PTH sistemine zıt olarak çalışır.

Kalsitonin Plazma Kalsiyum Konsantrasyonunu Azaltır. Bazı genç hayvanlarda, kalsitonin enjeksiyonundan sonra birkaç dakika içinde plazma kalsiyum konsantrasyonu hızla azalır. Bu etkisini en az iki yolla gerçekleştirir:

1. İlk hızlı etkisi kemiklerde, osteaklastların emilim etkisini ve muhtemelen osteositik zar boyunca osteolitik etkisini azaltmaktır. Böylece kalsiyum tuzlarının hızla değişebilen havuzunda dengeyi kalsiyumun depolanması yönünde değiştirir. Bu etki özellikle genç hayvanlarda çok önemlidir, çünkü bunlarda absorbe edilen ya da depolanan kalsiyumun değişimi çok hızlıdır.
2. Kalsitoninin ikinci ve daha uzun etkisi, yeni osteoklast oluşumunu azaltmaktır. Ayrıca, kemiğin osteoklastik yıkımı, sekonder olarak osteoblastik aktiviteyi uyardığı için, osteoklastların azalmasını osteoblastların da azalması izlemektedir. Bu nedenle, uzun bir süre sonunda osteoklastik aktiviteyle birlikte osteoblastik aktivite de azalmaktadır. Böylece, uzun süre içinde plazma kalsiyum iyon konsantrasyonu üzerinde önemli bir etki ortaya çıkmamaktadır. Yani, plazma kalsiyum konsantrasyonuna etkisi en fazla birkaç saatle, birkaç gün süren geçici bir etkidir.

Kalsitonin aynı zamanda kalsiyumun böbrek tübüllerinde ve bağırsak kanalında tutulması üzerine de hafif derecede etkilidir. Buralardaki etkileri de yine PTH'nın etkilerine zıttır; ancak, kalsitoninin bu etkisi o kadar hafiftir ki çoğu kez hiç dikkate alınmaz.

Kalsitoninin Erişkinde Plazma Kalsiyum Konsantrasyonu Üzerine Etkisi Zayıftır. Bunun iki nedeni vardır. İlk olarak, kalsitonin etkisiyle plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunda bir düşmenin başlaması ile birkaç saat içinde PTH salgısı güçlü bir şekilde uyarılır ve böylece kalsitonin etkisi bastırılmış olur. Tiroit bezi çıkarıldığında ve kalsitonin salgılanamadığı durumda, kan kalsiyum konsantrasyonunda uzun sürede büyük bir değişiklik gözlenmez ve bu da yine PTH sisteminin kontroldeki baskın rolünü gösterir.

İkinci olarak, erişkinde, günlük kalsiyum absorpsiyon ve depolanma hızları çok yavaştır. Hatta, kalsitonin etkisiyle absorpsiyon hızı yavaşlasa bile, plazma kalsiyum konsantrasyonuna etkisi yine de azdır. Öte yandan, çocuklarda kemiğin yeniden şekillenmesi çok daha hızlı olduğu için, kalsitoninin etkisi daha belirgindir. Çocuklarda kalsiyumun absorpsiyon ve depolanması, tüm hücredışı sıvıdaki toplam kalsiyumun beş-on katı olmak üzere günde 5 gr ya da daha fazladır. Ayrıca, Paget hastalığı gibi osteoklastik aktivitenin çok arttığı bazı kemik hastalıklarında kalsitonin, kalsiyum absorpsiyonunu azaltan çok güçlü bir etki gösterir.

KALSİYUM İYON KONSANTRASYONUNUN KONTROLÜNÜN ÖZETİ

Vücut sıvılarına alınan ya da bu sıvılardan kaybedilen kalsiyum miktarı saatte en fazla 0,3 gr kadardır. Örneğin, diyare vakalarında her gün bağırsak sıvılarına salgılanan çok miktarda kalsiyum bağırsak kanalına geçer ve dışkıyla atılarak kaybedilir.

Bunun aksine, fazla miktarda kalsiyum alımından sonra, özellikle D vitamini aktivitesi de yüksekse, kişi saatte 0,3 gr kadar kalsiyumu emebilir. Bu miktar, tüm hücredışı sıvılardaki yaklaşık 1 g kadar kalsiyuma yakındır. Hücredışı sıvıya 0,3 gr kalsiyum eklenmesi ya da çıkarılması ciddi bir hiperkalsemi ya da hipokalsemi yaratacaktır. Bu durumun ortaya çıkmasını engelleyen, paratiroit ve kalsitonin hormonlarının geribildirim sistemlerinden önce harekete geçen bir ilk savunma mekanizması bulunmaktadır.

Kemiklerde Değişebilen Kalsiyumun Tampon İşlevi-İlk Savunma Hattı. Bölümde daha önce tartışılan, kemiklerdeki değişebilen kalsiyum tuzları, başlıca $CaHPO_4$ veya bazı benzeri amorf kalsiyum fosfat bileşikleridir ve kemiğe gevşek olarak bağlı olup, hücredışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla dönüşebilir denge içindedirler.

Değişime hazır olan bu tuzların miktarı, kemikteki toplam kalsiyum tuzlarının %0,5-1'i kadar, yani toplam olarak, 5-10 gr kalsiyum kadardır. Bu değişebilen tuzların depolanması ve erimesi kolay olduğu için, hücredışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının normalin üzerine çıkması, değişebilen tuzların derhal depolanmasına yol açar. Aksine, bu iyonların konsantrasyonu düştüğü zaman değişebilen tuz derhal emilir. Bu reaksiyon o kadar hızlı gelişir ki, kalsiyum konsantrasyonu yüksek olan kanın, kemikten bir kez geçişinde, kalsiyumun fazlası hemen tümüyle alınır. Bu hızlı etki amorf kemik kristallerinin son derece küçük olmalarından ve kemik sıvısına maruz kalan yüzey alanlarının toplam 4000 m^2 ya da daha fazla olmasından kaynaklanır.

Ayrıca, dakikada tüm kan akımının yüzde 5 kadarı kemiklerden geçer, bu her dakika tüm hücredışı sıvının yaklaşık %1'inin kemiklerden geçtiği anlamına gelir. Böylece hücredışı sıvıda görülen bir kalsiyum fazlalığı, kemiklerin tampon işlevi yoluyla yaklaşık 70 dk'da yarı yarıya azaltılır.

Kemiklerin tamponlama işlevine ek olarak vücuttaki birçok dokunun mitokondrileri, özellikle karaciğerde ve bağırsaktakiler, bir miktar değişebilen kalsiyum içerdiklerinden hücredışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonunun sabit kalmasına yardımcı ek bir tampon sistem oluştururlar.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Hormonal Kontrolü-İkinci Savunma Hattı. Kemiklerdeki değişebilen kalsiyum mekanizması, hücredışı kalsiyumunu

"tamponlarken", aynı zamanda, PTH ve kalsitonin hormon sistemleri de çalışmaya başlar. Kalsiyum iyon konsantrasyonu akut olarak yükseldiği zaman 3-5 dakika içinde, PTH salgı hızı azalır. Bu durumda daha önce açıklandığı gibi, çeşitli mekanizmalarla kalsiyum iyon konsantrasyonu tekrar normale döner.

PTH azalırken aynı zamanda kalsitonin artmaktadır. Genç hayvanlarda, belki çocuklarda da (erişkinlerde çok az), kalsitonin kemiklerde ve belki başka dokularda da hızla kalsiyum depolanmasına yol açar. Bu nedenle, çok genç hayvanlarda aşırı kalsitonin, yükselmiş olan kalsiyum iyon konsantrasyonunu, değişebilen kalsiyumun tamponlama etkisinden çok daha hızlı bir şekilde normale döndürür.

Uzun süre devam eden aşırı kalsiyum fazlalığı ya da uzun süreli kalsiyum yetersizliği durumunda, plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde, sadece PTH mekanizması önemli gibi gözükmektedir. Diyetle yeteri kadar kalsiyum alınmasını engelleyen koşullar uzun zaman devam ederse, PTH kalsiyumun kemiklerden emilimini uyararak plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunun bir yıl ya da daha uzun bir süre normal düzeyde tutulmasını sağlar. Ancak sonunda kemiklerin kalsiyumu da tükenecektir. Böylece, kemikler PTH tarafından kullanılabilen geniş bir kalsiyum deposu oluştururlar. Bu depo kalsiyumu bitirir veya aksine kalsiyumla ileri derecede doygun hale gelirse, hücredışı kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolü hemen tamamen PTH ve D vitamininin kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonu ve idrarla atılmasına etkisi yoluyla gerçekleşir.

Paratiroit Hormonunun Fizyopatolojisi, D Vitamini ve Kemik Hastalıkları

Hipoparatiroidizm

Paratiroit bezleri yeterli miktarda paratiroit hormonu salgılamadığı zaman, kemikteki değişebilen kalsiyumun osteositik geriemilimi azalır ve kemiğin osteoklastları hemen tümüyle inaktif duruma gelirler. Sonunda, kemikten kalsiyum geriemilimi o kadar azalır ki, vücut sıvılarında kalsiyum düzeyi de düşer. Ancak kemikten kalsiyum ve fosfat emilimi olmadığı için, kemikler genellikle dayanıklıklarını kaybetmezler.

Paratiroit bezleri birdenbire çıkarılırsa, 2-3 gün içinde kan kalsiyum düzeyi normal değeri olan 9,4 mg/dl'den 6-7 mg/dl'ye düşer ve kan fosfat konsantrasyonu iki katına çıkar. Kalsiyum konsantrasyonu bu derece azaldığında, genellikle tetani belirtileri ortaya çıkar. Vücut kasları arasında özellikle larinks kasları tetanik spazma duyarlıdır ve bu kasların spazmı solunumu engeller. Gerekli tedavi uygulanmazsa bu durum ölüme yol açar.

Hipoparatiroidizmin PTH ve D Vitamini ile Tedavisi. Hipoparatiroidizmi tedavi etmek için PTH seyrek olarak kullanılır. Çünkü, hormon pahalı olduğu gibi, etkisi en fazla birkaç saat sürmekte ve vücudun hormona karşı antikor üretme eğilimi nedeniyle, vücuttaki etkisi giderek azalmaktadır. Hipoparatiroidizmin, PTH ile tedavisi, bugün için çok seyrek başvurulan bir yöntemdir.

Hastaların çoğunda, günde 100.000 ünite gibi yüksek dozda D vitamini ile birlikte 1-2 g kalsiyum uygulanması kalsiyum konsantrasyonunu normal sınırlar içinde tutar. Bazı durumlarda aktif olmayan D vitamini vermek yerine 1,25-dihidroksikolekalsiferol kullanmak gerekebilir. Ancak, D vitamininden daha güçlü ve çabuk etkili olan bu maddenin de bazı sakıncaları vardır. D vitamininin aktif şekli olan bu maddenin aşırı aktivitesini engellemek bazen çok zor olabilir.

Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizmde paratiroit bezindeki bir bozukluk uygunsuz, aşırı miktarda PTH salgılanmasına yol açmaktadır. Nedeni genellikle paratiroit bezlerden birinde yer alan bir tümördür. Bu tümörler erkekler ve çocuklardan çok, kadınlarda görülür. Belki de kadınlarda gebelik ve emzirme ya da başka nedenlerle paratiroit bezler uyarılmakta ve tümörün gelişmesine uygun bir durum oluşmaktadır.

Hiperparatiroidizmde kemiklerde osteoklastik aktivite ileri derecede artmıştır. Bu durum hücredışı sıvılardaki kalsiyum konsantrasyonunu yükseltirken, genellikle, fosfatın böbreklerden atılmasını da artırarak, fosfat iyonlarının konsantrasyonunu düşürür.

Hiperparatiroidizmde Kemik Hastalığı. Hafif hiperparatiroidizm vakalarında, kemiğin artan osteoklastik yıkımını karşılayacak kadar hızlı bir kemik depolanması olduğu halde, ağır hiperparatiroidizmde osteoklastik absorpsiyon, osteoblastik depolanmayı çok aştığı için kemik tümüyle yıkıma, yani fagositoza uğrayabilir. Gerçekten, hiperparatiroidili hastalar çoğu kez bir kemik kırığı nedeniyle doktora başvururlar. Kemiklerin radyografik incelenmesinde, yaygın dekalsifikasyon, bazen, delinmiş gibi geniş kistik alanlar görülür. Bu kistik alanlar dev hücre osteoklast "tümörleri" denilen osteoklastlarla dolu bulunur. Özellikle kistlerin bulunduğu yerlerde, çok hafif travmalara bağlı çok sayıda kırıklar oluşabilir. Hiperparatiroidizme bağlı kistik kemik hastalığına *osteitis fibroza kistika* adı verilir.

Yaşlı kemiklerin osteoklastik aktivite ile absorbe edilmesi yanında, yeni kemik oluşumu için osteoblastik aktivite de çok artar. Bölümde daha önce açıklandığı gibi, osteoblastlar aktive olduğu zaman, çok miktarda alkalen fosfataz salgılarlar. Bu nedenle, hiperparatiroidizmde önemli bir tanı bulgusu da plazma alkalen fosfataz düzeyinde artıştır.

Hiperparatiroidizmde Hiperkalseminin Etkisi. Hiperparatiroidizm zaman zaman, plazma kalsiyumunun 12-15 mg/dl veya nadiren daha da yüksek bir düzeye çıkmasına neden olur. Bu aşırı düzeyde kalsiyum, ayrıntıları daha önce belirtildiği gibi, santral ve periferik sinir sisteminde depresyon, kabızlık, karın ağrısı, kaslarda zayıflık, peptik ülser, iştah kaybı, diyastolde kalbin gevşemesinin azalması gibi etkilere yol açar.

Paratiroit Zehirlenmesi ve Metastatik Kalsifikasyon. Çok seyrek de olsa, aşırı miktarda PTH salgılanması, vücut sıvılarında kalsiyum düzeyinin hızla artmasına neden olur. Hatta hücredışı sıvıda fosfat konsantrasyonu da genellikle görüldüğü gibi düşeceği yerde, belirgin olarak yükselir. Çünkü böbrekler fosfatı, kemikten absorbe olduğu hızda vücuttan atamazlar. Böylece, vücut sıvılarındaki kalsiyum ve fosfat, aşırı doymuş duruma gelir. Kalsiyum fosfat ($CaHPO_4$) kristalleri akciğer alveollerinde, böbrek tübüllerinde, tiroit bezinde, mide mukozasının asit salgılayan bölümünde ve tüm vücutta arterlerin çeperlerinde çökmeye başlar. Bu yaygın metastatik kalsiyum fosfat çökmesi, birkaç gün içinde ortaya çıkabilir.

Genellikle, paratiroit zehirlenmesinin ortaya çıkması için kan kalsiyum düzeyinin 17 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir. Ancak bu artış beraberinde fosfat artışı ile birlikte bir kez ortaya çıktığında birkaç gün içinde ölümle sonuçlanabilir.

Hiperparatiroidizmde Böbrek Taşı Oluşumu. Hafif hiperparatiroidili hastaların çoğunda kemik hastalığı belirtilerinin ve kalsiyum düzeyinin artmasına bağlı bozuklukların oldukça seyrek görülmesine karşın, bu hastalar böbrek taşı oluşumuna aşırı yatkın olurlar. Bunun nedeni, hiperparatiroidizmde bağırsaktan absorbe edilen ya da kemikten mobilize olan kalsiyum ve fosfatın böbrekler tarafından atılması sırasında idrardaki konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Sonuçta, kalsiyum fosfat kristalleri böbreklerde çökmeye başlar ve böylece kalsiyum fosfat taşları oluşur. Aynı zamanda idrarda normal oksalat düzeyi ile birlikte yüksek düzeyde kalsiyumun bulunması, kalsiyum oksalat taşlarının da oluşmasına yol açar.

Böbrek taşlarının çoğunun alkalik ortamda eriyebilirlikleri az olduğu için, taş oluşumu, asit idrardan daha çok alkalik idrarda ortaya çıkar. Bu nedenle, böbrek taşlarının tedavisinde sıklıkla asit içeren diyet ya da asit içeren ilaçlar kullanılır.

Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizmde, PTH artışı paratiroit bezindeki primer bir bozukluk yerine hipokalseminin kompansasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu durum hiperkalsemi ile ilişkili olan primer hiperparatiroidizmin zıttıdır.

Sekonder hiperparatiroidizm D vitamini eksikliği veya D vitaminin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolün yeterli bir miktarda oluşumunun sağlanamadığı kronik böbrek hastalığı durumlarında ortaya çıkabilir. Sonraki bölümde daha detaylı olarak tartışılacağı gibi D vitamini eksikliği osteomalaziye (kemik mineralizasyonun yetersizliği) yol açar ve yüksek PTH düzeyleri kemiklerin yıkımına neden olur.

Raşitizm - D Vitamini Eksikliği

Raşitizm, başlıca çocuklarda görülür. Hücredışı sıvıda kalsiyum ya da fosfat yetersizliği sonucu ve genellikle D vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Eğer çocuk uygun şekilde güneş ışınlarına maruz bırakılırsa, deride bulunan 7-dehidrokolesterol, mor ötesi ışınlarla aktive olarak D_3 vitaminini oluşturur. D_3 vitamini de, bölümde daha önce belirtildiği gibi ince bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlayarak raşitizmi önler.

Bütün kış güneş görmeyen çocuklar, eğer destekleyici bir diyet tedavisi uygulanmıyorsa, yeteri kadar D vitamini alamazlar. Raşitizm, genellikle bahar aylarında ortaya çıkar, çünkü bir önceki yaz mevsiminde karaciğerde depo edilen D vitamini kış aylarında kullanılmaktadır. Ayrıca, kemiklerden kalsiyum ve fosfat emilimi D vitamini yetersizliğinin ilk aylarında raşitizmin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasını önler.

Raşitizmli Hastada Plazma Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonları Azalır. Genel olarak, raşitizmde plazma kalsiyum düzeyi hafifçe, fosfat düzeyi ise ileri derecede azalmıştır. Çünkü kalsiyum düzeyi azalmaya başladığında paratiroit bezleri kemikten kalsiyumu yıkarak, plazmada kalsiyumun azalmasını önler. Öte yandan, fosfat azalmasını önleyen iyi bir düzenleme mekanizması bulunmamaktadır. Paratiroit aktivitesinin artması, gerçekte, idrarla fosfat atılmasını da artırmaktadır.

Raşitizm Kemikleri Zayıflatır. Uzun süreli raşitizmde PTH'nın kompansasyon olarak aşırı miktarda artması, kemikte osteoklastik yıkımı artırarak, kemiklerin giderek zayıf düşmesine neden olur ve kemiğe bir fiziksel stres yükleyerek osteoblastik aktiviteyi de hızlandırır. Osteoblastlar çok miktarda osteoid biriktirdiklerinden bu doku kalsifiye olmaz. Sonuçta, rezorbe edilen eski kemiğin yerini giderek yeni oluşan, kalsifikasyona uğramamış çok zayıf osteoid alır.

Raşitizmde Tetani. Tetani, raşitizmin erken döneminde hemen hemen hiç görülmez. Çünkü paratiroit bezleri sürekli olarak osteoklastik yıkımı uyararak ekstraselüler sıvı kalsiyum düzeyinin hemen hemen normal düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, kemik kalsiyumu tükendiği zaman, kalsiyum düzeyi hızla düşer. Kan kalsiyum düzeyi 7 mg/dl'nin altına indiği zaman, tetani belirtileri gelişir ve intravenöz kalsiyum verilerek tetani derhal iyileştirilmezse, çocuk solunum sistemindeki tetanik spazm sonucu kaybedilir.

Raşitizmin Tedavisi. Raşitizmin tedavisi, diyette yeterli miktarda kalsiyum ve fosfat bulunmasına ve yüksek doz D vitamini uygulanmasına dayanır. Eğer D vitamini verilmezse, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi çok az olur.

Osteomalazi—"Erişkin Raşitizmi". Erişkinlerde diyete bağlı D vitamini ya da kalsiyum yetersizliği oldukça seyrektir. Çünkü çocuklardaki gibi kemik büyümesi için çok miktarda kalsiyum gerekmez. Bununla birlikte, bazen, steatore (yağların emilememesi) sonucu ağır D vitamini ve kalsiyum yetersizliği görülür. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için, steatorede emilemez, öteki yağlar gibi kalsiyumla birlikte erimeyen sabunları oluşturur ve böylece hem D vitamini hem de kalsiyum dışkıyla atılır. Bu koşullarda, kalsiyum ve fosfat emilimi yetersizliğine bağlı olarak erişkin raşitizmi gelişir. Tetani oluşacak kadar ağır bir aşamaya gelmese de beraber, ciddi kemik bozukları sıktır.

Böbrek Hastalığına Bağlı Osteomalazi ve Raşitizm. "Renal raşitizm" denilen tipteki osteomalazi uzun süren böbrek hasarından kaynaklanır. Bunun nedeni, hasarlanan böbreklerin, D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolü oluşturamamasıdır. Böbrekleri tümüyle çıkarılan ya da haraplandığı için hemodiyalizle tedavi edilen hastalarda renal raşitizm çok ciddi bir problem olarak karşımıza çıkar.

Raşitizm ve osteomalaziye götüren başka bir böbrek hastalığı da, böbrek tübüllerinde konjenital olarak fosfatların geriemiliminin azaldığı konjenital hipofosfatemidir. D vitaminine-dirençli raşitizm adı verilen bu tip raşitizm, kalsiyum ve D vitamini yerine, fosfat bileşikleriyle tedavi edilir.

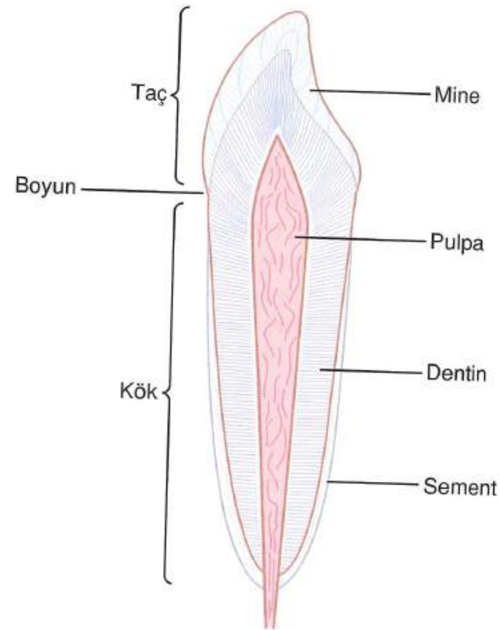
Osteoporoz—Kemik Matriksinin Azalması

Osteoporoz, erişkinlerde ve özellikle ileri yaşlarda en yaygın görülen kemik hastalığıdır. Kemik kalsifikasyonunun zayıf olmasından ziyade organik kemik matriksinin azalmasıyla karakterize olan osteoporoz, osteomalazi ve raşitizmden farklı bir hastalıktır. Osteoporozda genellikle kemikte osteoblastik aktivite normalden daha az olduğu için osteoid depolama hızı da azalmıştır. Fakat bazen kemiğin azalması, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, osteoklastik aktivitenin aşırı artmasına bağlıdır.

Osteoporozun en sık görülen nedenleri: (1) Aktivite yokluğuna bağlı olarak, kemikler üzerinde fiziksel stres bulunmaması; (2) kötü beslenmeye bağlı yeterli protein matriksin oluşamaması; (3) osteoblastlar tarafından osteoid oluşumu için gerekli olduğu gibi, tüm hücrelerden, hücrelerarası maddelerin salgılanması için gerekli olan C vitamininin bulunmaması; (4) osteoblastları uyarıcı etkiye sahip östrojen hormonunun menopozdan sonra salgılanmaması; (5) ileri yaşlarda büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörlerinin önemli miktarda azalması ile birlikte, birçok protein anabolik işlevlerin zayıflaması, böylece kemik matriksinin de yeterli şekilde depolanamaması ve (6) Cushing hastalığı, çünkü bu hastalıkta aşırı glikokortikoid salgısı, bütün vücutta protein depolanmasını azaltarak, protein katabolizmasını artırdığı gibi, osteoblastik aktiviteyi azaltan özel bir etki de gösterir. Böylece protein metabolizması yetersizliği bulunan pek çok hastalık osteoporoza neden olabilir.

DİŞLERİN FİZYOLOJİSİ

Dişler, yenilen besinleri keser, öğütür ve karıştırırlar. Bu görevleri yapmak için çeneler çok güçlü kaslara sahiptir. Bu sayede, ön dişler arasında 25-45 kg, azı dişleri arasında 75-90 kg'lık bir kapanma gücü oluşur. Ayrıca, üst ve alt dişlerdeki girinti ve çıkıntılar birbirine uyacak şekilde üstüste gelirler. Bu uyuma *oklüzyon* denir. Kapanma sayesinde küçük besin parçaları bile diş yüzeyleri arasında tutularak öğütülür.



Şekil 80-14. Dişin işlevsel bölümleri.

DİŞLERİN FARKLI BÖLÜMLERİNİN İŞLEVLERİ

Şekil 80-14, bir dişin uzunlamasına kesitini göstermektedir. Burada dişin başlıca, mine, dentin, sement ve pulpa bölümleri görülmektedir. Diş, ayrıca dişetinden ağıza doğru uzayan taç ve çenenin kemik çukuruna gömülü kök kısımlarına ayrılabilir. Taç ile kök arasında dişin, dişetiyle çevrili bölgesine de boyun adı verilir.

Mine. Dişin dış yüzü, diş çıkmadan önce, ameloblast denilen özel epitel hücreleri tarafından oluşan bir mine tabakasıyla kaplıdır. Diş çıktıktan sonra artık mine oluşmaz. Mine, geniş ve yoğun hidroksiapatit kristalleri ile karbonat, magnezyum, sodyum, potasyum ve öteki iyonların ince ve güçlü ancak hemen hemen hiç erimeyen bir örgü içine absorbe olduğu, fiziksel karakterleri (kimyasal değil) saçın keratinine benzer bir yapı gösterir.

Tuzların kristal yapısı, mineyi son derece güçlü ve dentinden çok daha dayanıklı yapar. Ayrıca, özel protein lifçiklerinden yapılı bir ağ, mine kütlesinin yüzde 1 kadarını oluşturmakla beraber, mineyi asit, enzim ve öteki yakıcı ajanlara karşı çok dayanıklı yapmaktadır. Çünkü bu özel protein, bilinen proteinler arasında en çözünmez ve dirençli olanıdır.

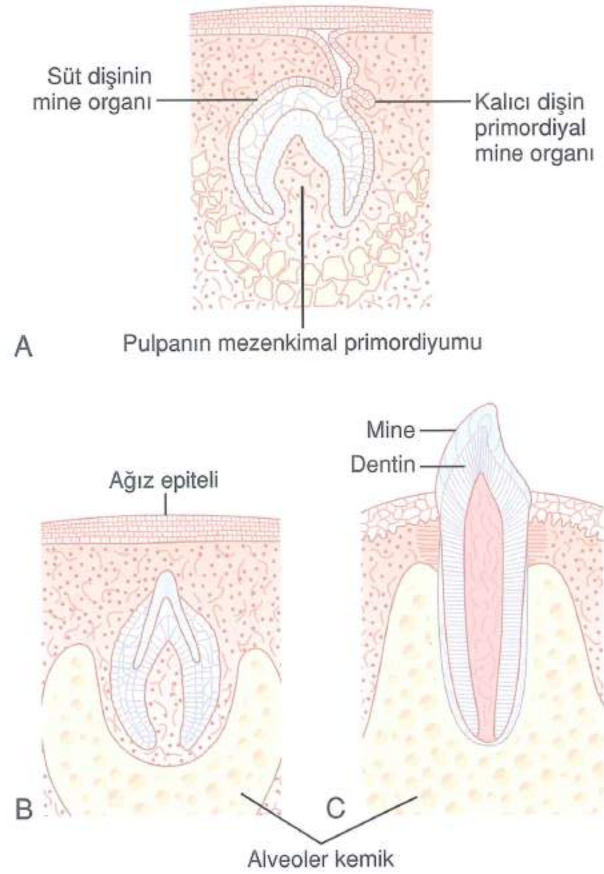
Dentin. Dişin ana gövdesi, güçlü bir kemik yapıya sahip olan dentindir. Dentin, ilke olarak, kemiktekine benzeyen fakat ondan daha yoğun olan hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Bunlar güçlü bir kollajen lif ağı içine gömülüdür. Başka bir deyimle, dentinin ana yapısı kemikle aynıdır. Önemli fark, histolojik yapılarındadır. Çünkü dentinde

osteoblast, osteosit, osteoklast veya kan damarları ve sinirler için boşluklar bulunmaz. Bunun yerine, pulpanın iç yüzeyinin çeperinde bulunan odontoblast adı verilen hücre tabakasından depolama ve beslenme sağlanır.

Dentinde bulunan kalsiyum tuzları dişi, sıkıştırıcı güçlere karşı son derece dirençli yaparken, kollajen lifler de dişin katı cisimlere çarpmasıyla ortaya çıkan gerilme güçlerine karşı dayanıklı kılar.

Sement. Diş çukurunu kaplayan *periodontal zar* tarafından salgılanan kemiksi bir maddedir. Çene kemiğinden birçok kollajen lifler doğrudan periodontal zardan geçerek, sement içine girmektedir. Bu kollajen lifler ve sement dişleri yerinde tutmaktadır. Dişler bir yük altında bırakılırsa sement tabakası kalınlaşarak daha dayanıklı olur. Ayrıca yaşla da sementin kalınlığı ve dayanıklığı artarak, erişkinde ve ileri yaşlarda dişlerin daha düzgün bir şekilde çene kemiğine yerleşmesini sağlar.

Pulpa. Dişlerin pulpa boşluğu, sinir lifleri, kan damarı ve lenfatiklerle donatılmış bağ dokusundan oluşan *pulpa* ile doludur. Pulpa boşluğunun iç yüzünü örten odontoblastlar dişlerin oluşum yıllarında dentinin altında uzanır ve dentin geliştikçe pulpa boşluğunu küçültürler. Daha sonraki yıllarda dentinin gelişmesi tamamlanınca, pulpanın hacmi sabit kalır. Bununla beraber, odontoblastlar canlılıklarını sürdürürler ve dentini baştan başa geçen ince *dentin tüp* uzantılarını göndermeye devam ederler. Bunlar dentin ile kalsiyum, fosfat ve öteki minerallerin değişimini sağlama bakımından önemlidir.



Şekil 80-15. A, Primordiyal diş organı. **B,** Gelişen diş. **C,** Çıkan diş.

Dişlerin Çıkması. İnsan ve öteki memelilerin çoğunda yaşam boyu iki takım diş gelişimi görülür. İlk dişlere, *süt dişleri ya da desidüal dişler* adı verilir. Bunların sayısı insanda 20 tanedir. Bunlar, yedinci ay ile ikinci yaş arasında çıkarak, altıncı ila onüçüncü yaşlara kadar kalırlar. Her süt dişi düştükçe yerini kalıcı diş alır ve ayrıca çenenin arka tarafında 8-12 adet molar diş belirir. Böylece kalıcı dişlerin toplam sayısı, herkeste çıkmayan *dört akıl dişinin* (20 yaş dişi) bulunup bulunmamasına göre 28-32 tane olmaktadır.

Dişlerin Oluşumu. Şekil 80-15, dişlerin oluşumunu ve çıkışını göstermektedir. **Şekil 80-15*A***'da ağız epitelinin dental lamina içine doğru yaptığı girinti görülmektedir. Daha sonra, bunu, dişi oluşturan organın gelişmesi izlemektedir. Epitel hücreleri, girintinin yukarı bölümlerinde dişin dışındaki mineyi oluşturacak olan ameloblastları oluştururlar. Çöküntünün aşağı bölgesindeki epitel hücreleri ise yukarıya doğru pulpa boşluğunu şekillendirir ve aynı zamanda dentini salgılayan odontoblastlara dönüşürler. Böylece, **Şekil 80-15*B***'de görüldüğü gibi, dişin dış yüzünde mine ve iç tarafında dentin gelişerek dişler oluşmaya başlar.

Dişin Çıkması. İlk çocukluk döneminde dişler çene kemiğinden ağız epiteline doğru kabarmaya başlar. Dişlerin "patlamasının" nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu olayı açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlar arasında en çok benimsenen, diş kökünün ve dişin altındaki kemiğin büyümesi ile dişin giderek ileri doğru itilmesini savunan teoridir.

Kalıcı Dişlerin Gelişmesi. Embriyonik yaşam sırasında, dental laminanın derinliklerinde, süt dişleri döküldükten sonra gerekli olacak her kalıcı diş için bir diş-oluşturan organ da oluşmaktadır. Bu diş-oluşturan organlar, yaşamın ilk 6-20 yılı içinde yavaş yavaş kalıcı dişlerin gelişmesini sağlar. Her kalıcı diş tam olarak oluştuktan sonra, süt dişlerinde olduğu gibi çene kemiğinden yukarıya doğru itilir. Kalıcı dişler ilerlerken süt dişlerinin köklerini aşındırarak, sonunda gevşeyip düşmelerine yol açarlar. Bundan sonra, kalıcı dişler çıkarak eskilerin yerini doldururlar.

Dişlerin Gelişimini Etkileyen Metabolik Faktörler. Dişlerin gelişme hızları ve çıkışları, hem tiroit hem de büyüme hormonları tarafından hızlandırılır. Dişler oluşurken tuzların depolanması da, çeşitli metabolik

faktörlerden etkilenir. Bu faktörler arasında diyette kalsiyum ve fosfatın bulunması, D vitamini varlığı ve PTH salgı hızı sayılabilir. Bütün bu faktörler normal olduğu zaman dentin ve mine de sağlıklı olur. Ancak bu faktörler yetersiz olduğu zaman, kalsifikasyon da bozulduğu için, dişler ömür boyu bozuk kalır.

Dişlerde Mineral Değişimi. Diş tuzları da, kemiğinki gibi başlıca, hidroksiapatit ile karbonat ve çeşitli katyonların biraraya gelmesiyle oluşan sert, kristal bir maddeden oluşur. Keza, kemikteki gibi, sürekli yeni tuzlar depolanırken, eski tuzlar dişlerden rezorbe olmaktadır.

Depolanma ve rezorpsiyon başlıca dentin ve sementte olurken, minede ise çok az gerçekleşmektedir. Minede minerallerin değişimi pulpa boşluğundaki sıvı yerine, tükürükle gerçekleşir. Sementte minerallerin emilim ve depolanma hızı, çevresindeki çene kemiği ile yaklaşık aynıdır. Dentinde minerallerin emilim ve depolanma hızı ise, kemiğin ancak üçte biri kadardır. Sement, hemen hemen normal kemikle aynı özellikleri taşımakta ve kemik gibi bu dokuda da osteoblast ve osteoklastlar bulunmaktadır. Oysa, daha önce açıklandığı gibi, dentinde bu özellikler yoktur. Bu farklar, kuşkusuz, minerallerin değişim hızının farklı oluşunu da açıklamaktadır.

Özet olarak, dentin ve sementte sürekli olarak mineraller değişmekte ancak dentinde gerçekleşen bu olayın mekanizması tam olarak bilinememektedir. Ancak, mine tabakasında mineral değişimi ileri derecede yavaştır; bu nedenle mineral içeriği tüm yaşam boyunca hemen hemen aynı kalır.

Diş Bozuklukları

En çok görülen diş bozuklukları diş çürüğü ve kapanma bozukluklarıdır. Diş çürüğü dişlerin aşınması anlamına gelir. Kapanma bozuklukları ise alt ve üst dişlerin çıkıntılarının uygun şekilde üstüste gelmemesidir.

Diş Çürükleri ve Bakterilerin ve Karbonhidratların Rolü. Diş çürüklerine, en yaygını *streptococcus mutans* olan dişler üzerindeki bakterilerin neden olduğu kabul edilir. Çürüklerin gelişmesinde ilk önce bir *plak* birikmesi görülür. Plak, dişler üzerinde çöken tükürük ve besin artıklarından ibaret ince bir filmdir. Çok sayıda bakteri bu plak üzerine yerleşerek çürüklere yol açar. Bununla birlikte, bu bakterilerin aktivitesi büyük ölçüde besinlerdeki karbonhidratlara dayanır. Karbonhidrat varsa, bakterilerin metabolik sistemleri kuvvetle aktive olur ve çoğalırlar. Ayrıca, asitleri, özellikle laktik asit ve proteolitik enzimleri üretirler. Çürük oluşumunda başlıca etkenler asitlerdir, çünkü yüksek asit ortamında dişlerin kalsiyum tuzları yavaş yavaş erirler. Dişin tuzları absorbe olduktan sonra, kalan organik matriks proteolitik enzimler tarafından hızla sindirilir.

Mine, çürüklerin gelişimine karşı ilk bariyeri oluşturur. Mine tabakası, demineralizasyona dentinden çok daha dirençlidir; çünkü minenin kristalleri çok yoğun ve hacimleri dentin kristallerine göre yaklaşık 200 kat daha fazladır. Ancak çürük, mineyi delip dentine geçtikten sonra, dentin tuzları daha kolay eridiği için, çürük daha hızlı ilerler.

Çürüğe yol açan bakterilerin aktivitesi karbonhidratlara dayandığı için, karbonhidrat içeriği zengin diyetle beslenmenin çürüklerin genişlemesine yol açtığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, besinlerle alınan karbonhidrat miktarı değil, ne kadar sıklıkla alındıkları önemlidir. Eğer karbonhidrat gün boyu şeker gibi küçük parçalar halinde alınırsa, bakteriler de gün boyu, öncelikli metabolik maddelerini bulmuş olacağı için, çürüğün gelişmesi çok artar.

Çürük Gelişimini Önlemede Florürün Etkisi. İçme sularında az miktarda florür bulunan çocukların diş minesi, florür içermeyen su alan çocuklara göre, çürüğe karşı çok daha fazla dayanıklıdır. Florür mineyi normalden daha sert yapmaz, ancak hidroksiapatit kristallerindeki hidroksil iyonlarının yerini alarak, mineyi daha zor eriyebilen duruma getirmektedir. Ayrıca, florür bakteriler için toksik de olabilir. Sonuç olarak, minede küçük bir çukur oluştuğu zaman, florür, kalsiyum fosfat depolanmasını sağlayarak minenin yüzeyinde "iyileşmeye" yardımcı olur. Florürün mineyi korumasında esas mekanizma ne olursa olsun, minede az miktarda florür depolanması dişleri, florür bulunmadığı koşullara göre çürüğe üç kat daha dirençli yapmaktadır.

Kapanma Bozuklukları. Genellikle kalıtsal bir bozukluk sonucu bir çenedeki dişlerin anormal şekilde büyümesinden kaynaklanır. Kapanma bozukluğunda dişler normal öğütme ve kesme işlemlerini uygun şekilde yapamazlar. Bazen kapanma bozukluğu alt çenenin, üst çeneye göre anormal yerleşiminden ileri gelir. Bu durumda mandibula ekleminde rahatsız edici bir ağrı ya da dişlerde bozulma ortaya çıkar.

Ortodontistler kapanma bozukluğunu düzeltmek için sıklıkla, uygun bir destek yardımıyla dişlere uzun süreli basınç uygulamaktadır. Hafif basınç, dişin sıkışan tarafında alveolar çene kemiğinin absorpsiyonuna, dişlerin gerilen tarafında ise yeni kemik depolanmasına yol açar. Böylece, dişler yavaş yavaş uygulanan basınca göre yeni durumlarına yerleşirler.

Kaynaklar

Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP: Calcium-sensing receptor 20 years later. Am J Physiol Cell Physiol 307:C221, 2014.

Bauer DC: Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med 369:1537, 2013.

Crane JL, Cao X: Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-β signaling in bone remodeling. J Clin Invest 124:466, 2014.

Elder CJ, Bishop NJ: Rickets. Lancet 383:1665, 2014.
Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia. Physiol Rev 85:373, 2005.
Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266, 2007.
Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 93:481, 2013.
Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.
Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men. Endocr Rev 29:441, 2008.
Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG: Estrogen and the skeleton. Trends Endocrinol Metab 23:576, 2012.
Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J Clin Invest 118:421, 2008.
Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.
Marcocci C, Cetani F: Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 365:2389, 2011.
Martin A, David V, Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiol Rev 92:131, 2012.
Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000.
Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J Clin Invest 118:3820, 2008.
Ralston SH: Clinical practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med 368:644, 2013.
Rosen CJ: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 364:248, 2011.
Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 354:2250, 2006.
Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 359:391, 2008.
Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 283:F367, 2002.
Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. Physiol Rev 81: 1567, 2001.
Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J: Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? Endocrinology 153:2070, 2012.

Erkekte Üreme İşlevleri ve Hormonlara Bağlı İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri)

Erkekte üreme işlevleri üç büyük alt gruba ayrılabilir: (1) sperm oluşumu anla sperm oluşumu anlamına gelen spermatojenez; (2) erkek cinsel davranışla erkek cinsel daranışlarırının gerçekleştirilmesi ve (3) çeşitli hormonlarla erkek üreme işlevlerinin düzenlenmesidir. Bu üreme işlevleri, erkek cinsiyet hormonlarının yardımcı seks organları, hücre metabolizması, büyüme ve vücudun diğer işlevleri üzerideki etkileri ile de ilişkilidir.

Erkek Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 81-1*A* erkek üreme sisteminin çeşitli bölümlerini, **Şekil 81-1*B*** ise testis ve epididimin daha ayrıntılı yapısını göstermektedir. Testis 900 adet kıvrılmış *seminifer tübülden* oluşmuştur, herbiri yarım metre uzunluktadır ve içlerinde spermler oluşur. Spermler daha sonra 6 metre uzunluğundaki bir başka kıvrılmış tüp olan *epididim'e* boşalır. Epididim *vas deferens* ile devam eder ve vas deferensin bitiş ucu, *prostat bezine* girmeden hemen önce *vas deferensin ampullası* bölümünde genişler.

Prostatın her iki tarafında yer alan iki *seminal vezikül,* ampullanın prostat girişine açılırlar ve hem ampulla hem de seminal vezikülün içeriği, prostat gövdesi boyunca seyreden bir ejakülatör kanala geçer ve sonra *internal üretraya* boşalır. Aynı zamanda *prostat kanalları* da prostat bezinden ejekülatör kanala, buradan da prostatik üretraya boşalırlar.

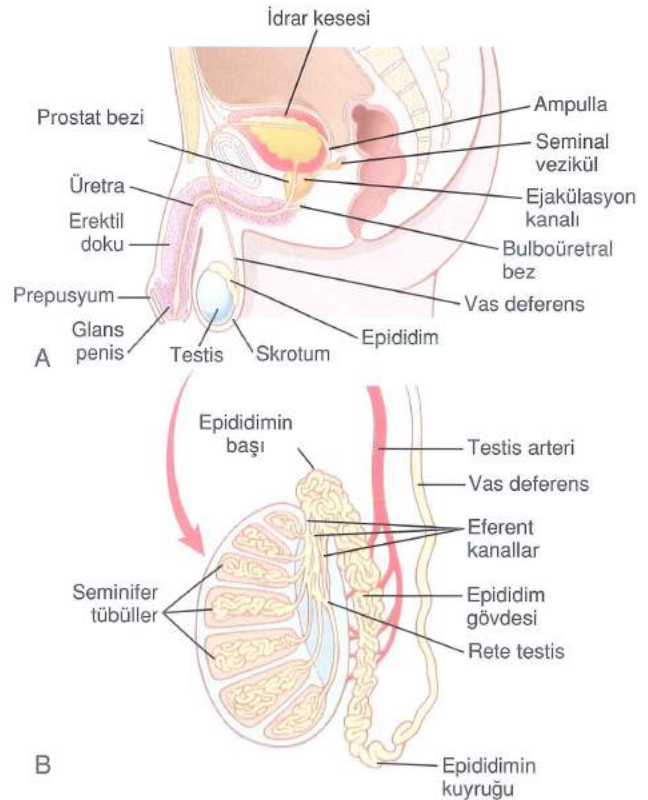
Testislerden vücut dışına açılan zincirin son bölümü *üretradır.* Üretraya, kanal boyunca yerleşim gösteren çok sayıda küçük üretra bezlerinden mukus salgılanır. Ayrıca, üretranın başlangıç bölgesine çok yakın yerleşimi olan bilateral *bulboüretral bezlerden* (Cowper bezleri) de üretraya çok daha fazla miktarda mukus salgılanır.

SPERMATOJENEZ

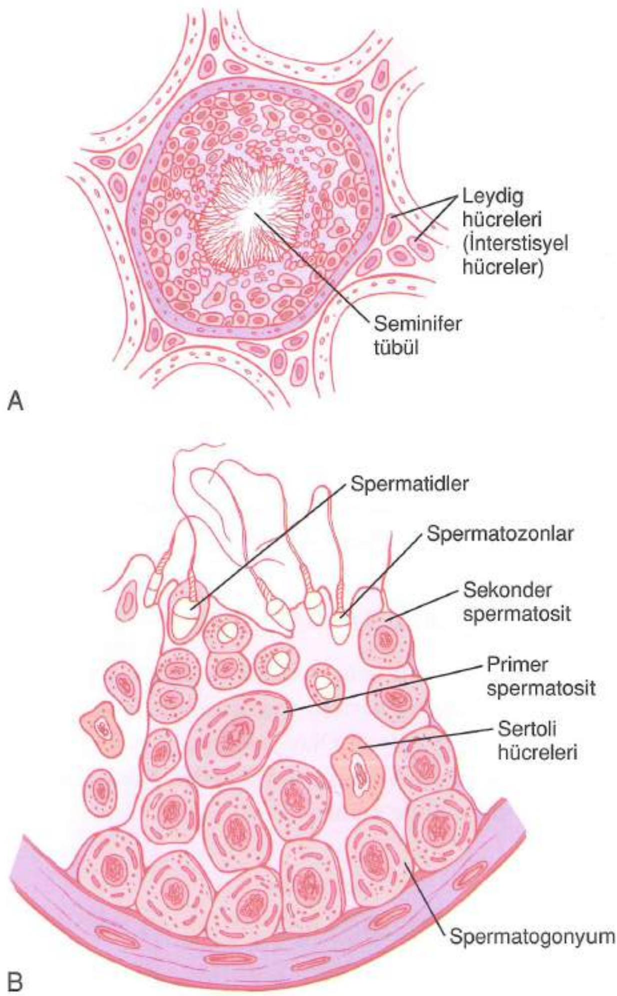
Embriyonun gelişimi sırasında, *primordiyal germ hücreleri* testise göç eder ve *seminifer tübüllerin* iç yüzeylerinin iki ya da üç tabakasında bulunan *spermatogonyum* adı verilen olgunlaşmamış germ hücrelerine dönüşürler (**Şekil 81-2*A***'da birinin enine kesiti gösterilmiştir). Spermatogonyumlar puberteden başlayarak mitoz bölünmeye uğrar ve sürekli olarak proliferasyon gösterirler ve sperm oluşturmak için gerekli olan tüm basamaklardan geçerek farklılaşırlar (**Şekil 81-2*B***).

SPERMATOJENEZ BASAMAKLARI

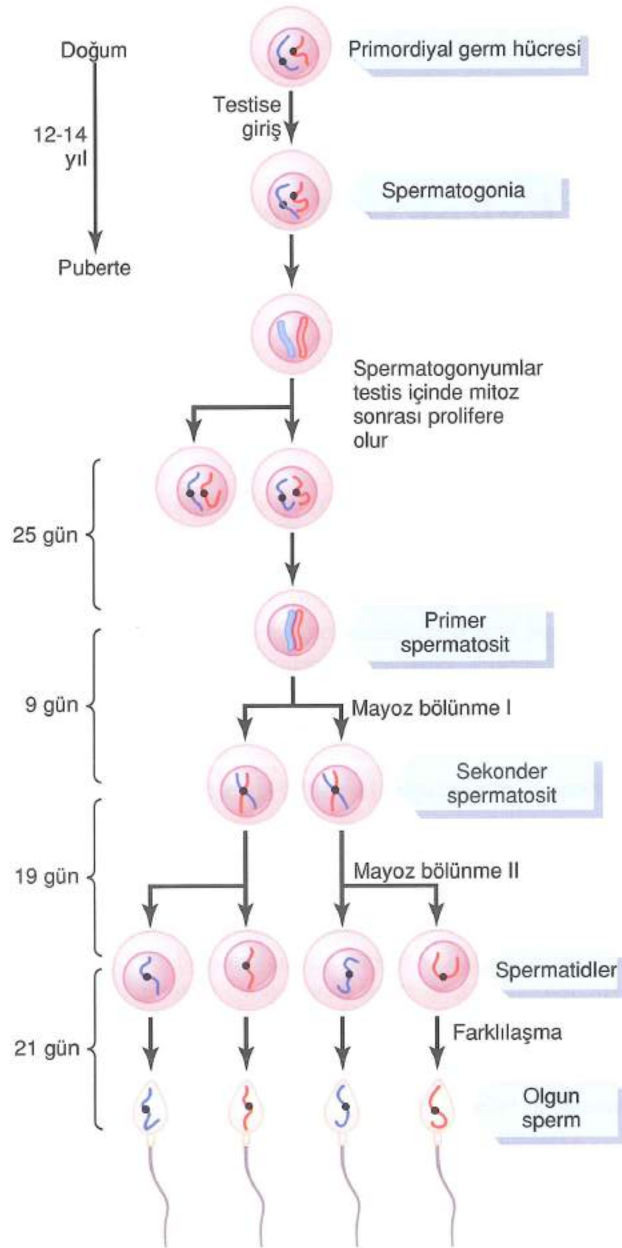
Spermatojenez, aktif seks yaşamı boyunca ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısı sonucunda, seminifer tübüllerde gerçekleşir. Olay yaklaşık 13 yaşında başlar ve geri kalan yaşam boyunca devam eder. Fakat ileri yaşlarda belirgin şekilde azalır.



Şekil 81-1. A, Erkek üreme sistemi **B.** Testisin iç yapısı ve epididim ile testis ilişkisi (***A,*** *Bloom V ve Fawcett DW'den değiştirilerek: Text book of Histology, 10 th Ed Philadelphia: WB Saunders, 1975.* ***B,*** *Guyton AC'den yeniden çizim: Anatomy and Physiology. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1985.)*



Şekil 81-2. *A.* Seminifer tübülün enine kesidi. *B.* Spermatogonyum'dan sperm gelişmesindeki aşamalar.



Şekil 81-3. Spermatojenez süresince hücre bölünmeleri. Embriyonik gelişim süresince, primordiyal germ hücreleri testise göç eder ve spermatogonyumları oluşturur. Puberte döneminde (genellikle 12-14 yaşlarında), spermatogonyumlar mitozla hızlı bir şekilde çoğalır. Bazıları primer spermatosit oluşturmak için mayoza başlar ve I. mayoz boyunca sekonder spermatosit haline gelirler. II. mayoz bölünmenin tamamlanmasından sonra sekonder spermatositler spermatidleri oluşturur. Oluşan spermatidler de farklılaşarak spermatozonlara dönüşüler.

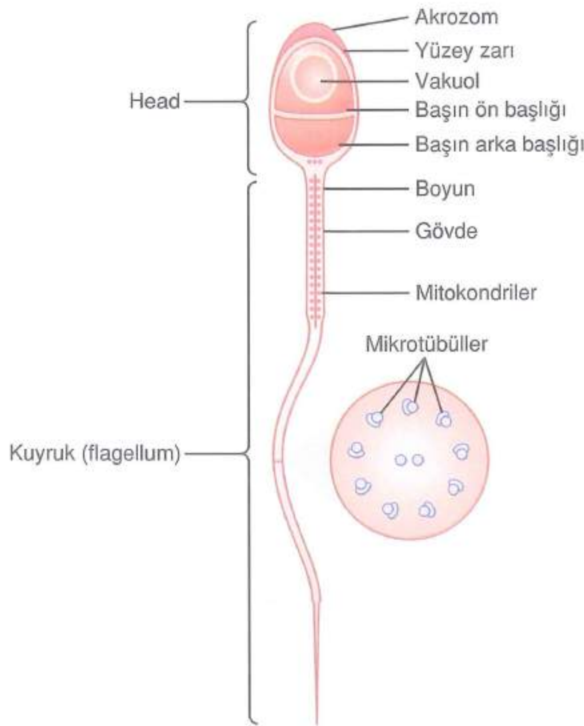
Spermatojenezin ilk evresinde, spermatogonyumlar seminifer tübülün lümen merkezine doğru *Sertoli hücreleri* arasına göç ederler. Sertoli hücreleri tüm tübül lümeni boyunca gelişmekte olan spermatogonyumların etrafını sararak onlara zengin sitoplazmik çevre sunan büyük hücrelerdir.

Mayoz. Bariyeri aşarak Sertoli hücre tabakasına ulaşan spermatogonyumlar büyük bir değişim evresine girer ve büyük bir *primer spermatosit* oluşturmak üzere büyürler (**Şekil 81-3**). Her primer spermatosit, daha sonra 2 adet *sekonder spermatosit* oluşturmak üzere mayoz bölünme ile ikiye bölünür. Birkaç gün sonra, bu hücreler de bölünerek *spermatidleri* oluştururlar ve en sonunda spermatidler de *spermatozoa* (sperm) haline dönüşürler.

Spermatosit döneminden spermatid dönemine geçiş sırasında, spermatositteki 46 adet kromozom (23 çift) bölünür ve böylece 23 kromozom bir spermatide diğer 23 kromozom da ikinci spermatide gider. Bu dağılım kromozomal genlerde de bölünmeye neden olur. Böylece, fetusun genetik özelliklerinin yarısı babadan gelirken, diğer yarısı da annenin oositinden gelir.

Spermatojenez sürecinin tamamı, yani spermatogonyumdan sperme dönüşüm, yaklaşık olarak 74 gün sürer.

Seks Kromozomları. Her spermatogonyumda, 23 çift kromozom çiftinin biri, dölün cinsiyetini belirleyen genetik bilgiyi taşır. Bu kromozom çifti, *kadın cinsiyet*



Şekil 81-4. İnsan spermatozonunun yapısı.

kromozomu olan X kromozomu ve *erkek cinsiyet kromozomu* olan Y kromozumundan oluşur. Mayoz bölünme sırasında, erkek Y kromozomu bir spermatide gider ve bu *erkek spermi* oluşturur; dişi X kromozomu ise diğer spermatide gider, bu da *dişi sperm* olur. Çocuğun cinsiyeti, bu iki tip spermden hangisinin ovumu döllediğine bağlıdır. Bu konu ileride, Bölüm 83'de tartışılacaktır.

Sperm Yapımı. Spermatidler ilk yapıldıkları dönemde halen epiteloid hücre karakterlerini taşırlar. Ancak, kısa bir süre içinde spermatozona dönüşmek için uzamaya ve farklılaşmaya başlarlar. Her bir spermatozon *baş* ve *kuyruk* bölgelerinden oluşur (**Şekil 81-4**). Baş kısmında hücrenin yoğun çekirdeği, ince bir sitoplazma kısmı ve çevrelerinde hücre zarı bulunur. Başın üçte iki ön kısmının dış yüzünde temel olarak Golgi aygıtından oluşan, *akrozom* adı verilen kalın bir başlık bulunur. Akrozom, tipik bir hücrenin lizozomlarında bulunanlara benzer enzimleri içerir. Bunlar, dokuların, proteoglikan filamentlerini sindirebilen *hiyalüronidaz* ve proteinleri sindirebilen güçlü *proteolitik enzimlerdir.* Bu enzimler spermin ovuma girmesi ve onu fertilize etmesinde önemli rol oynarlar.

Flagellum adı verilen kuyruk bölgesinde üç önemli bileşen bulunur: (1) hepsi birlikte *aksonem* adı verilen 11 mikrotübülün oluşturduğu merkezi bir iskelet -bu yapı Bölüm 2'de tanımlanan diğer hücre tiplerinin- yüzeylerinde bulunan silyalara benzemektedir; (2) aksonemi kuşatan ince bir hücre zarı ve (3) kuyruğun proksimal kısmında *(kuyruk gövdesi* adı da verilebilir) aksonemi çevreleyen bir mitokondri topluluğu bulunur.

Kuyruğun öne ve arkaya hareketleri (flagella hareketi) spermin motilitesini sağlar. Bu hareket aksonemayı oluşturan ön ve arka tübüller arasındaki longitudinal, ritmik kayma hareketi ile sağlanır. Bu olay için gereken enerji, kuyruğun gövdesindeki mitokondrilerde sentezlenen adenozin trifosfattan sağlanır.

Normal sperm sıvı bir ortamda 1-4 mm/dak hızında hareket eder. Bu sayede ovuma ulaşmak üzere dişi genital kanalında yol alır.

Spermatojenezi Uyaran Hormonal Faktörler

Üreme hormonlarının fizyolojik etkileri ilerideki konularda ele alınacaktır. Ancak burada spermatojenezde esas olarak rol oynayan bazı hormonlara değineceğiz. Bunlardan bazılarını şöyle sıralayabiliriz:

1. *Testosteron,* testislerde interstisyumda yerleşim gösteren *Leydig hücrelerinden* salgılanır (**Şekil 81-2**). Sperm yapımının ilk aşaması olan testisin germinal hücrelerinin büyüme ve bölünmeleri için gereklidir.
2. *Luteinizan hormon,* ön hipofiz bezinden salgılanır ve Leydig hücrelerini testosteron salgılanması için uyarır.
3. *Folikül uyarıcı hormon* da ön hipofiz bezinden salgılanır ve *Sertoli hücrelerini* uyarır. Bu uyarı olmaksızın spermatidlerin spermlere dönüşümü (spermiyojenez olayı) olanaksızdır.
4. *Östrojenler,* folikül stimulan hormon ile uyarılan Sertoli hücrelerinde testosterondan yapılır. Olasılıkla spermiyojenez için gereklidirler.
5. *Büyüme hormonu* (ve diğer pek çok hormon) teslislerin temel metabolik işlevlerinin kontrolü için gereklidir. Büyüme hormonu, özellikle spermatogonyumların ilk bölünmesini sağlar. Hipofize bağlı cücelikte olduğu gibi, bu hormonun yokluğunda spermatojenez ya yoktur ya da ciddi boyutlarda eksiktir ve bu nedenle infertiliteye neden olur.

Epididimde Spermin Olgunlaşması

Seminifer tübülde oluştuktan sonra bir spermin 6 m uzunluğundaki *epididim* tübüllerinden geçebilmesi için günler gerekir. Seminifer tübül ve epididimin ilk bölümlerinden geçen spermler hareketsizdir ve ovumu fertilize edemezler. Bununla birlikte, spermler 18 ila 24 saat epididimde kaldıktan sonra *hareket yeteneklerini* kazanırlar; ama ejakülasyona kadar epididim sıvısında bulunan baskılayıcı proteinlerle hareketleri engellenir.

Spermin Depolanması. Genç erişkinlerin 2 testisi bir günde yaklaşık 120 milyon sperm üretir. Bu spermlerin küçük bir bölümü epididimde depolanabilir; ancak çoğunluğu vas deferenste depolanmaktadır. Bu spermler

fertilizasyon özelliğini kaybetmeden en az bir ay depolanabilir. Bu zaman süresince son derece baskılanmış olarak, inaktif durumda beklerler. Bu inaktif durum, kanalların sekresyon sıvılarında bulunan çeşitli baskılayıcı maddeler tarafından sağlanır. Diğer taraftan, aşırı seksüel aktivite ve ejakülasyon durumunda depolanma birkaç günden uzun olamaz.

Ejakülasyondan sonra, sperm hareketli hale gelir ve artık ovumu dölleme yeteneği kazanır. Bu olaya *olgunlaşma* adı verilir. Sertoli hücreleri ve epididimdeki epitel, sperm ile birlikte atılan ve besin içeren özel bir sıvı salgılarlar. Bu sıvı hormonlar (testosteron ve östrojenler), enzimler ve spermin olgunlaşması için gerekli özel besinleri içerir.

Olgun Spermin Fizyolojisi. Normal olarak hareketli ve fertil spermler, flagellalarının hareket yeteneği ile sıvı ortamda dakikada yaklaşık 1-4 mm hızla ilerleyebilir. Sperm aktivitesi ejakülat semeninde olduğu gibi, nötral ve hafif alkali ortamda büyük bir artış gösterir; hafif asit ortamda ise büyük ölçüde baskılanır. Kuvvetli asit ortamı spermlerin hızla ölümüne neden olur.

Sperm aktivitesi sıcaklık artışı ile belirgin artış gösterir; ancak bu koşullarda metabolizma hızı da yükselerek spermin ömrünü önemli ölçüde kısaltır. Sperm testislerin genital kanallarında birkaç hafta canlı kalabildiği halde, ejaküle edilen sperm kadın genital kanalında sadece 1 veya 2 gün yaşayabilir.

SEMİNAL VEZİKÜLLERİN İŞLEVİ

Her seminal vezikül kıvrımlı, bölümlere ayrılmış tübüler bir yapıya sahiptir. Tüp boyunca uzanan sekretuvar epitel hücrelerinden mukoid bir sıvı salgılanır. Sıvı bol miktarda *fruktoz, sitrik asit* ve diğer besin maddeleri ile birlikte büyük miktarda *prostaglandinler* ve *fibrinojen* içerir. Emisyon ve ejakülasyon olayları sırasında, vas deferensin spermi boşaltmasından kısa bir süre sonra, her bir seminal vezikül, içeriğini ejakülatör kanala verir. Böylece, ejaküle edilen semene büyük bir hacim eklendiği gibi, seminal sıvıda fruktoz ve diğer besleyici maddelerin artması ile ejakülattaki spermin ovumunu döllemesine kadar geçen süreç içinde beslenmesi sağlanır.

Prostagladinlerin, fertilizasyona iki yoldan yardımcı oldukları düşünülmektedir: (1) Servikal mukusla reaksiyona girerek, sperm hareketleri için daha uygun bir ortam oluştururlar ve (2) ejaküle olan spermin overlere doğru hareket etmesi için uterusta ve fallop tüplerinde zıt yönde peristaltik kasılmalara neden olurlar. (5 dakikalık süre içinde fallop tüplerinin üst ucuna birkaç sperm ulaşabilir).

PROSTAT BEZİNİN İŞLEVİ

Prostat bezi kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferensin kasılmalarıyla eşzamanlı olarak kasılır. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kütlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkali özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Çünkü, vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asit özelliktedir. Bu nedenle, spermin fertilite özelliği baskılanabilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları da asittir (pH = 3,5-4,0). Sperm, ortam pH'sı 6,0 ile 6,5'a ulaşana kadar uygun bir şekilde hareketlilik göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini artırması olasıdır.

SEMEN

Erkeğin cinsel aktivitesi sırasında ejakülasyonla atılan semen, vas deferensten gelen semen ve sıvı (yaklaşık %10 kadar), seminal vezikülden gelen sıvı (yaklaşık %60), prostat bezinden gelen sıvı (yaklaşık %30) bileşiminden oluşmuştur. Ayrıca küçük miktarda mukus bezlerinden ve özellikle bulboüretral bezlerden gelen sıvıları içerir. Sonuç olarak, semen kütlesinin büyük bir bölümü seminal vezikülden gelmektedir. Ejakülasyon sırasında en son olarak atılan bu sıvı, ejakülatör kanalları ve üretradaki spermleri yıkayarak uzaklaştırır.

Semenin hafif asit sıvıları, alkali prostat sıvısı tarafından nötralize edilerek, semen bileşiminde ortalama pH'nın yaklaşık 7,5 olması sağlanır. Seminal vezikül ve mukus bezlerinden gelen sıvılar semene mukoid bir kıvam verirken, prostat sıvısı süt görüntüsü kazandırır. Bunun yanında, prostat sıvısında bulunan bir pıhtılaşma enzimi, seminal vezikülden gelen fibrinojeni etkileyerek zayıf bir fibrin pıhtısı oluşturur. Bu olay uterus serviksinde, vajinanın derinliklerinde semenin tutulmasına yardım eder. Pıhtı, sonraki 15-30 dakika içinde, prostattan gelen profibrinolizinden oluşan fibrinolizinlerle çözünür ve eritilir. Ejakülasyon sonrası ilk dakikalar içinde, belki de pıhtının viskozitesi nedeniyle, spermler giderek hareketsiz kalırlar. Pıhtının çözülmesiyle birlikte, spermlerin yeniden yüksek hareketlilik kazandığı görülür.

Spermler, erkek genital kanallarında haftalarca canlı kalabildikleri halde, semenle atıldıktan sonra vücut ısısında en çok 24-48 saat yaşayabilirler. Bunun yanında, düşük sıcaklıkta semen belki de haftalarca depolanabilir ve -100°C'nin altındaki ısılarda dondurularak yıllarca saklanabilir.

Spermatozonların "Kapasitasyonu"—Ovumu Dölleyebilmek İçin Uygun Hale Gelmeleri

Spermatozonların epididimden ayrıldıkları anda "olgun" oldukları düşünülebilir. Ancak aktivitesi genital kanal epitel hücrelerinden salgılanan çeşitli baskılayıcı faktörlerin kontrolü altındadır. Bu nedenle, semende ilk

görüldüklerinde ovumu dölleme görevlerini yerine getiremezler. Buna karşın, dişi genital kanal sıvıları ile temas ettiklerinde, döllenmenin son olayları için spermi aktive eden birçok değişiklik olur. Bu birbirine bağlı değişimlere *spermatozonların kapasitasyonu* adı verilir. Bu olay normalde 1-10 saat arasında gerçekleşir. Meydana geldiğine inanılan değişimlerin bazıları aşağıda sıralanmıştır:

1. Uterus ve fallop tüplerindeki sıvılar, erkek genital kanalındaki sperm aktivitesini baskılayan çeşitli inhibitör faktörleri yıkama yoluyla ortadan kaldırır.
2. Spermatozonlar erkek genital kanal sıvısında bulunduğunda sürekli olarak, seminifer tübüllerden gelen ve yüksek oranda kolesterol içeren birçok yüzer vezikülle karşılaşır. Veziküllerdeki kolesterol devamlı şekilde, sperm akrozomunu çevreleyen hücre zarına geçer ve yerleşir. Bu şekilde akrozom zarının sağlamlaşması sağlanırken, enzimlerinin serbestlemesi de engellenir. Ejakülasyondan sonra, vajinada depolanan spermler kolesterol veziküllerinden uzağa yüzerek uterus boşluğuna ilerler. Sonraki birkaç saat içinde kolesterolün büyük miktarda kaybolduğu görülür. Bu olay spermin baş bölgesinde (akrozom) bulunan zarı çok daha zayıf hale getirir.
3. Aynı zamanda, spermin baş bölgesindeki zarın kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenliği artar. Böylece sperme büyük miktarlarda kalsiyumun girişi olur ve flagellum aktivitesi değişir. Böylece, eski güçsüz dalgalı hareketi yerine güçlü kamçılama hareketlerine başladığı görülür. Buna ek olarak, kalsiyum iyonları akrozomun, baş bölümünün ön kenarını örten hücre zarının yapısında değişimlere neden olarak akrozom enzimlerini hızlı ve kolay serbestleştirecek hale getirir. Bu değişim sayesinde sperm yumurtayı çevreleyen hücre kütlesi olan granüloza tabakasına girer; hatta yumurtanın kendisinin zona pellusida tabakasına girmeye çalışır.

Böylece, kapasitasyon döneminde birçok değişiklik ortaya çıkar. Bu değişiklikler olmadan, sperm fertilizasyon oluşturmak için ovumun içine gireceği yolu açamaz.

Akrozom Enzimleri, "Akrozom Reaksiyonu" ve Ovuma Giriş

Spermin akrozomunda büyük miktarlarda *hiyalüronidaz* ve *proteolitik enzimler* depolanmıştır. Hiyalüronidaz, overlerin granüloza hücrelerini çimento gibi bir arada tutan hücrelerarası hiyalüronik asit polimerlerini depolimerize eder. Proteolitik enzimler yumurtaya bağlı dokuların yapısal elemanlarındaki proteinleri sindirir.

Ovum, overdeki folikülünden fallop tüplerine atıldığında, çok sayıda granüloza hücre tabakasını da birlikte taşır. Sperm, ovumu fertilize etmeden önce, granüloza hücre tabakalarından geçmek zorundadır. Daha sonra, ovumun çevresindeki kalın örtü olan *zona pellusida*'yı delmelidir. Bunun olabilmesi için, akrozomda depolanmış olan enzimler serbestleşmeye başlar. Bu enzimler arasında hiyalüronidaz enziminin özellikle granüloza hücreleri arasında yol açarak spermin ovuma ulaşmasını sağlaması açısından önemli olduğuna inanılmaktadır.

Sperm ovumun zona pellusidasına ulaştığında spermin ön zarı, zona pellusidadaki özel bir reseptör proteini ile bağlanır. Sonra, akrozomun ön zarı hızla erir ve tüm akrozomal enzimler hızla serbestlenir. Dakikalar içinde, bu enzimler sperm başının zona pellusidadan ovum içine geçmesi için penetrasyon yolu açar. Otuz dakika içinde sperm başının ve oositin zarları kaynaşır ve tek bir hücre oluşturur. Aynı zamanda sperm ve oositin genetik materyali tam bir yeni hücre genomu oluşturmak için birleşir. Yeni oluşan hücre genomu anne ve babadan gelen eşit sayıda kromozom ve genleri içerir. Bu olaya *fertilizasyon* adı verilir. Daha sonra, Bölüm 83'de tartışılacağı gibi, embriyo gelişmeye başlar.

Oosite Neden Yalnız Bir Tek Sperm Girer? Çok fazla sperm olmasına rağmen, niçin oosite yalnız biri girer? Bunun nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak, ilk sperm ovumun zona pellusidasına girmesinden birkaç dakika sonra, oosit zarından hücreiçine kalsiyum difüzyonu başlar. Buna bağlı olarak korteksteki pek çok granül ekzositozla oositten perivitelin boşluğuna serbestleşir. Bu granüller, zona pellusidanın bütün bölümlerinden geçebilen maddeler içerirler ve daha fazla spermin bağlanmasını önlerler; hatta yapışmış olan spermlerin bile düşmesini sağlarlar. Böylece, fertilizasyon sırasında hemen hemen hiçbir zaman birden fazla sperm oosite giremez.

Anormal Spermatojenez ve Erkekte Fertilite

Seminifer tübül epiteli, birçok hastalıkta zarar görebilir. Örneğin, *kabakulak* sonucu ortaya çıkan bilateral *orşit* (testislerde inflamasyon), hastalığa yakalanan bazı erkeklerde kısırlığa neden olur. Ayrıca bazı erkek bebekler, genital kanalın tıkanması ya da genetik anomaliler nedeniyle tübül epitelinin dejenerasyonu ile doğarlar. Son olarak, kısırlığın bir başka nedeni de; genellikle geçici olarak ortaya çıkar ve *testislerin aşırı sıcaklığa maruz kalmalarından* kaynaklanır.

Sıcaklığın Spermatojeneze Etkisi. Testislerde sıcaklık artışı, spermatogonyumların yanı sıra seminifer tübül hücrelerinin çoğunda dejenerasyona yol açarak spermatojenezi engelleyebilir. Çoğu kez, testislerin skrotumda asılı durmasının vücut sıcaklığına göre 2°C daha düşük sıcaklıkta kalmaları bakımından yararlı olduğu söylenmektedir. Soğuk günlerde, skrotum kası refleks olarak kasılarak testisleri yukarı doğru çeker, testislerin vücuda yaklaştırılması ile 2°C'lik farkın sürekliliği sağlanabilir. Bu şekilde,

skrotum, testisler için soğutma mekanizması (ancak, *kontrollü* bir soğutma) olarak görev yapar. Bu mekanizma olmasaydı, spermatojenezin sıcak havalarda yetersiz olabileceği belirtilmektedir.

Kriptorşidizm. Kriptorşidizm, fetusun testislerinin doğumda ya da doğuma yakın bir zamanda karın boşluğundan skrotuma inemedikleri durumu tanımlar. Erkek fetusların gelişim süreci içinde, testisler karında genital tomurcuklardan oluşurlar. Bununla birlikte, testislerin inguinal kanaldan skrotuma inmesi, normal olarak bebeğin doğumundan 3 hafta ile bir ay öncesinde gerçekleşir. Bazı durumlarda, bu iniş olmaz ya da tamamlanmadan kalır. Böylece testislerin biri veya ikisi birden karın boşluğunda inguinal kanalda ya da iniş yolu üzerinde herhangi bir yerde kalır.

Abdominal boşlukta yaşamboyu kalan bir testis, sperm oluşturma özelliğini kaybeder. Tübüldeki epitel doku dejenere olur. Geride yalnızca testislere özgü interstisyel doku kalır. Abdomende sıcaklığın skrotuma göre birkaç derece yüksek olması bile, tübül epitelinin dejenerasyonuna yol açar ve sonuçta sterilite görülür. Ancak bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle, kriptorşid testisi abdominal boşluktan skrotuma indirme operasyonları, testisleri inmemiş erkek çocuğun ergin cinsel yaşamı başlamadan önce gerçekleştirilir.

Fetal testisin kendisinden salgılanan testosteron hormonu, testislerin abdominal boşluktan skrotuma inmelerini sağlayan doğal uyaranıdır. Bu nedenle, hepsinde olmasa bile birçok kriptorşidizm olgusunda neden, gelişmesi anormal olan testislerin, yeterli testosteron salgılayamamasıdır. Kuşkusuz bu olgularda cerrahi girişim başarılı olmamaktadır.

Fertilitede Sperm Sayısının Etkisi. Her cinsel birleşmede, ejakülattaki semen miktarı yaklaşık 3,5 ml kadardır ve semenin her bir mililitresinde ortalama 120 milyon sperm bulunur. Bunun yanında "normal" kişilerde bile bu sayı 35-200 milyon arasında değişmektedir. Bunun anlamı, her ejakülatta toplam ortalama 400 milyon spermin bulunmasıdır. Mililitrede sperm sayısının 20 milyonun altına düşmesi koşulunda, kişi kısır olmaya adaydır. Ovumun fertilizasyonu için tek bir spermin yeterli olmasına karşın, ejakülatın çok büyük sayıda sperm içermesi gerekir ki, bunlardan sadece biri ovumu dölleyebilsin. Bunun nedeni ise henüz tam anlaşılmamıştır.

Sperm Morfolojisi ve Hareket Yeteneğinin Fertilite Üzerine Etkisi. Çok az da olsa, bazen bir erkek normal sayıda spermi olduğu halde kısır olabilmektedir. Bu durumda, spermlerin yarısı, **Şekil 80-5**'de görüldüğü gibi iki başlı olma, anormal baş veya kuyruk taşıma gibi fiziksel anomalilere sahip olabilir. Bazen de, spermler yapısal olarak normal görünümlüdür; fakat bilinmeyen nedenlerle, kısmen ya da tamamen hareketsiz olabilirler. Spermlerin çoğunluğunun, morfolojik anomaliye ya da hareket anomalisine sahip olması halinde, geride kalan spermler tamamen normal olsalar bile kişi yine de infertil olmaya adaydır.



Şekil 81-5. Sağdaki normal sperm ile dölleyemeyen anormal spermlerin karşılaştırılması.

ERKEKTE CİNSEL EYLEM

ERKEK CİNSEL EYLEMİNİN PERFORMANSI İÇİN NÖRON UYARILARI

Erkekte seksüel eylemi başlatan duysal uyaranların en önemli kaynağı *glans penistir.* Glans peniste *seksüel duyu* denilen özel duyu türünü merkezi sinir sistemine ileten, yüksek derecede organize duysal sonlanmalar bulunmaktadır. Cinsel birleşmenin glans penis üzerindeki kaygan masaj etkisi, duysal sonlanmaları uyarır. Seksüel uyarılar pudendal sinir yoluyla omuriliğin sakral bölümünde bulunan sakral pleksusa gider; oradan omuriliğin üst bölgelerine iletilerek beynin henüz tanımlanmamış alanlarında sonlanır.

Seksüel eylemin uyarılmasında, penise yakın bölgelerden doğan ve omuriliğe iletilen impulslar da yardımcı olabilirler. Örneğin, anal epitel, skrotum ve genel olarak perineye ait yapıların uyarılması, omurilikten gönderilen seksüel duyumlara eklenen sinyaller gönderebilir. Cinsel duyumlar üretra, mesane, prostat, seminal veziküller, testisler ve vas deferens gibi internal yapılardan da kaynaklanabilir. Gerçekte "cinsel güdünün" sebeplerinden biri de seksüel organların sekresyon sıvısıyla dolmasıdır. Seksüel organların hafif enfeksiyon ve inflamasyonu, bazen sürekli seksüel arzu yaratırlar. Kantaridin gibi bazı "afrodizyak" ilaçlar ise inflamasyon ve vasküler dolgunluk oluşturacak şekilde mesane ve üretral mukozayı tahriş ederek cinsel arzuyu artırırlar.

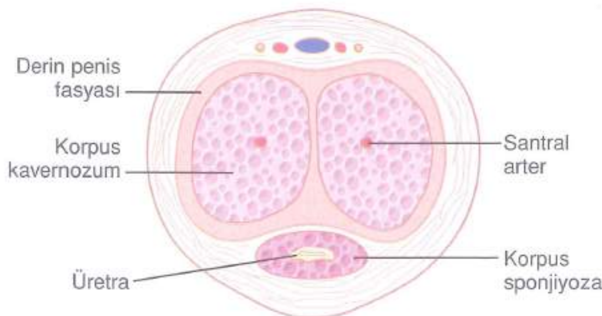
Erkeğin Cinsel Uyarılmasında Psişik Faktörler. Kişide seksüel eylem yeteneği, uygun psişik uyaranlarla büyük ölçüde artabilir. Basitçe seksüel düşünceler ya da cinsel birleşmeyle ilgili bir rüya görülmesi, erkeği ejakülasyona kadar götüren cinsel eyleme yol açar. Gerçekten de *noktürnal emisyonlar* birçok erkekte seksüel yaşamın belli dönemlerinde, özellikle pubertede uyku sırasında görülmektedir.

Erkekte Cinsel Eylemin Omurilikte Entegrasyonu. Psişik faktörler, erkek cinsel eyleminde son derece önemlidir; eylemi başlatır ya da baskılayabilirler. Ancak aktivitenin gerçekleştirilmesi için beyin işlevleri belki de hiç gerekli değildir. Çünkü bazı hayvanlarda ve bazen de insanlarda omurilik lomber bölgenin üzerinde kesildikten sonra, uygun genital uyarı ile ejakülasyon olabilmektedir. Görüldüğü gibi, erkekte seksüel eylem omuriliğin lomber ve sakral bölgelerinde kontrol edilen, kalıtsal refleks mekanizmalar sonucunda oluşmaktadır. Bu mekanizmalar ya beyinden gelen psişik uyaranlarla ya da cinsel organlardan gelen gerçek seksüel uyaranlarla, ama genellikle ikisinin kombinasyonu ile başlar.

ERKEKTE SEKSÜEL EYLEMİN EVRELERİ

Penisin Ereksiyonu-Parasempatik Sinirlerin Rolü. Ereksiyon, erkekte cinsel uyaran sonucu ortaya çıkan ilk etkidir. Ereksiyonun derecesi, psişik ya da fiziksel uyarılmanın şiddetine bağlıdır. Ereksiyon, omuriliğin sakral bölgesinden kaynaklanan, pelvik sinirlerle penise ulaşan parasempatik uyarılarla oluşur. Bu parasempatik sinir liflerinin, diğer parasempatik liflerin aksine, asetilkolinle birlikte *nitrik oksit* ve/veya *vazoaktif intestinal peptit* salgıladığı sanılmaktadır. Nitrik oksit *guanil siklaz* enzimini aktive eder, bu enzim de *siklik guanozin monofosfat (GMP)* oluşumunun artmasına neden olur. **Şekil 81-6**'de gösterildiği gibi, nitrik oksit, özellikle penis arterlerini ve penis şaftındaki *korpus sponjiyoza* ve *korpus kavernozum'un erektil* dokusundaki düz kas liflerinin trabeküler ağsı yapısını gevşetir. Vasküler düz kaslar gevşeyince penis içine kan akımı artar. Bu da vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit serbestlenmesine neden olarak vazodilatasyonu daha da arttırır.

Penisin erektil dokusu geniş kavernöz sinüzoidlerden oluşmuştur. Bu sinüzoidler normalde boştur. Ancak, arteryel kan venöz damarlar kısmen kapalı olduğu sırada büyük bir basınçla ve hızla sinüzoidlere dolar. Bu olay, kavernöz sinüzoidlerin aşırı dilatasyonuna yol açar. Ayrıca, erektil cisimcikler, özellikle iki korpora kavernoza güçlü bir fibröz örtü ile kaplıdır. Bu nedenle, sinüzoidler içindeki yüksek basınç erektil dokunun balon gibi şişmesine, penisin sertleşmesi ve uzamasına neden olur. Bu olaya *ereksiyon* adı verilir.



Şekil 81-6. Penisin erektil dokusu.

Lubrikasyon Parasempatik Bir İşlevdir. Seksüel uyarı süresince, parasempatik uyarılar ereksiyon oluşturma yanında, üretra ve bulboüretra bezlerinin mukus sekresyonuna neden olurlar. Bu mukus sıvısı üretradan dışa akarak cinsel birleşme sırasında lubrikasyon (kayganlaştırma) ile cinsel birleşmeye yardımcı olur. Bununla beraber, lubrikasyonunun büyük bölümü, erkekten çok, kadın cinsel organlarınca sağlanır. Yeterli lubrikasyon olmadığında, erkek seksüel eylemi çok ender olarak başarılıdır. Çünkü lubrikasyonu yetersiz bir birleşmede, sürtünme ağrı duyusuna neden olur ve seksüel duyuların uyarılmasından çok baskılanmasına yol açar.

Emisyon ve Ejakülasyon Sempatik Sinirlerin İşlevidir. Emisyon ve ejakülasyon erkeğin cinsel eyleminde doruk noktasını oluşturur. Seksüel uyarıların yoğunlaşması sonucu, omurilikteki refleks merkezlerinden *sempatik uyarılar* doğmaya başlar. T-12 ve L-2 düzeyinde omurilikten çıkan uyarılar, hipogastrik ve pelvik sempatik pleksuslar yoluyla genital organlara ulaşır ve *emisyonu* başlatır, ejakülasyona öncülük eder.

Emisyon olayı, spermin internal üretraya atılmasını sağlamak için, vas deferens ve ampullanın kasılmasıyla başlar. Daha sonra, prostat bezinin kaslı kılıfı kasılır ve bu olayı seminal veziküllerin kasılması izler. Bu şekilde, prostat ve seminal sıvılarının boşalması ile spermin ileri doğru itilmesi sağlanır. Bütün bu sıvılar, bulboüretral bezlerden gelen mukus sıvısı ile karışarak semeni oluşturur. Bu noktaya kadar geçen olaylar *emisyon* olarak tanımlanır.

İnternal üretranın semen ile dolmasıyla, pudental sinirler yoluyla omuriliğin sakral bölgesine duysal impulslar ulaşmaya başlar. Bu impulslar, internal genital organlarda ani bir dolgunluk duygusu yaratır. Ayrıca, bu duysal sinyaller internal genital organların ritmik kasılmalarını artırır ve penisin erektil dokusunu bazal yönde baskı altında tutan iskiyokavernoz ve bulbokavernöz kasların kasılmasına neden olur. Bu etkiler hep birlikte hem genital kanal ve üretrada hem de penisin erektil dokularında basınçta artmaya neden olan ritmik ve dalga şeklindeki kasılmaların artmasına neden olur ve "ejakülat"ın üretradan dışa atılmasını sağlar. Bu olaya, *ejakülasyon* (fışkırtma) adı verilir. Aynı anda, pelvis kasları ve hatta bazı gövde kaslarının ritmik kasılmalarıyla pelvis ve peniste itici hareketler olur. Bu hareketlerle ayrıca semenin vajinanın derinliklerine, hatta uterus serviksine atılması sağlanır.

Emisyon ve ejakülasyon döneminin tümü *erkek orgazmı* adıyla tanımlanır. Bunun sonucunda, erkeğin cinsel uyarılması 1-2 dakika içinde tamamen kaybolur; ereksiyon sona erer ve bu olaya *rezolüsyon* adı verilir.

TESTOSTERON VE DİĞER ERKEK CİNSİYET HORMONLARI

ERKEK CİNSİYET HORMONLARININ SALGILANMASI, METABOLİZMASI VE KİMYASI

Testosteronun Testiste İnterstisyel Leydig Hücrelerinden Salgılanması. Testisler, *testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion* gibi genelde *androjenler* adıyla tanımlanan pek çok erkek cinsiyet hormonlarını salgılar. Testosteron, diğer androjenlere göre daha fazla miktarda bulunduğundan en önemli testis hormonu olarak kabul edilebilir. Ancak, testosteronun hepsi olmasa bile büyük bir kısmı, hedef dokularda daha aktif olan dihidrotestosterona dönüşür.

Testosteron, *interstisyel Leydig hücreleri* tarafından yapılır. **Şekil 81-7**'da gösterildiği gibi bu hücreler, seminifer tübüller arasında interstisyel alanlarda yer alırlar ve erişkin testis kütlesinin %20'sini oluştururlar. Leydig hücreleri testislerin testosteron salgılamadığı çocukluk döneminde hemen hemen hiç görülmezler. Bunun yanında, yeni doğan erkek çocukta yaşamın ilk birkaç ayında ve puberte sonrası erişkin dönemde bol miktarda testosteron salgılarlar. Ayrıca interstisyel Leydig hücrelerinden testis tümörlerinin geliştiği durumlarda ise, çok fazla miktarda testosteron salgılanır. Son olarak testisin germinal epiteli, X-ışınlarıyla tedavi sırasında ya da aşırı sıcak nedeniyle haraplandığında, kolay haraplanmayan Leydig hücreleri testosteron üretimine devam eder.

Vücudun Başka Yerlerinde Androjen Salgısı. "Androjen" terimi maskülinizan (erkekleştiren) etkileri olan steroidleri tanımlamak için kullanılır. Kuşkusuz, testosteronun kendisi ve testisler dışında vücudun farklı bölgelerinde de üretilen erkek seks hormonları da bu terimin içindedir. Örneğin, adrenal bezler en az beş farklı androjen salgılarlar. Ancak bunların, tümünün maskülinizan etkisi normalde o kadar azdır ki (erişkin bir erkekte %5'den daha az) kadında bile pubis ve aksilla kıllarının büyümesi dışında önemli bir maskülinizan etki yaratmazlar. Ancak, adrenal androjen üreten adrenal hücrelerin tümörlerinde, aşırı düzeyde androjen salgılandığında, erkeğe özgü ikincil cinsiyet özelliklerinin tümü kadında bile ortaya çıkar. Bu etkiler Bölüm 78'de adrenogenital sendrom ile ilişkili olarak tanımlanmıştır.

Nadiren overlerde embriyonik kalıntı halinde bulunan hücrelerden tümörler gelişebilir ve bu olay kadında aşırı düzeyde androjen salgısına neden olur. Bu tip tümörlere *arenoblastoma* adı verilir. Normal overlerde de, az miktarda androjen salgılanmaktadır, ancak bu önemsizdir.

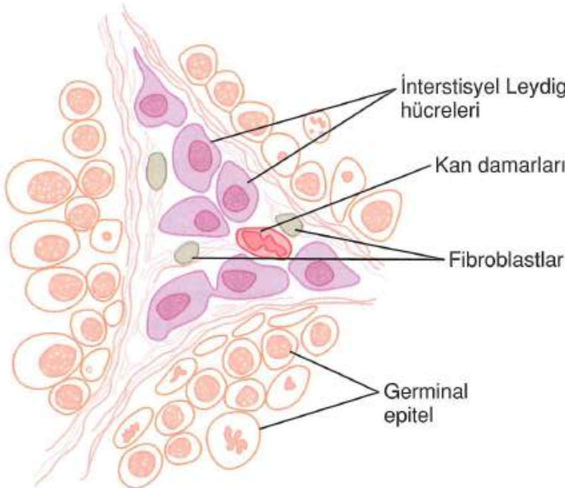
Androjenlerin Kimyası. Şekil 81-8'de formülleri gösterilen *testosteron* ve *dihidrotestosteron* gibi androjenlerin tümü steroid yapıda bileşiklerdir. Androjenler, hem testislerde hem de adrenal bezlerde kolesterolden veya doğrudan asetil koenzim A'dan sentezlenirler.

Testosteronun Metabolizması. Testislerden salgılandıktan sonra, testosteronun yaklaşık %97'si zayıf bağlarla plazma albumini ya da daha sıkı bir şekilde, *seks hormonu-bağlayan globulin* olarak adlandırılan bir beta globulinle bağlanır. Bağlı hormonun dolaşım sisteminde kalış süresi 30 dakika, 1 saat bazen de daha uzun olabilir. Bu süre sonunda, testosteron ya dokularda fikse olur ya da inaktif ürünlere dönüşerek vücuttan atılır.

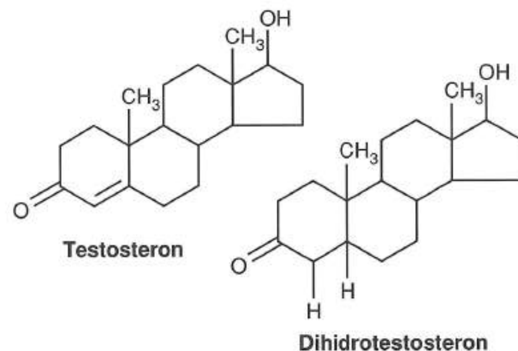
Dokulara fikse olan testosteronun çoğunluğu hücreiçinde *dihidrotestosteron* 'a dönüşür. Bu olayın gerçekleştiği hedef organlar ise erişkinlerde, özellikle prostat bezi, erkek fetusta dış genital organlardır. Testosteronun bazı etkileri bu dönüşüme bağlıdır; ancak diğer etkilerde değişimin rolü olmaz. Hücreiçi işlevleri bu bölümde daha sonra tartışılacaktır.

Testosteronun Yıkımı ve Atılması. Dokularda fikse olmayan testosteron, ağırlıklı olarak karaciğerde *androsteron* ve *dehidroepiandrosterona* dönüşür. Aynı anda, ya glukuronidlerle veya sülfatlarla (özellikle glukuronidlerle) birleşerek bağlı hale getirilir. Bunlar da, karaciğer safrası içinde sindirim kanalı yoluyla ya da böbreklerden idrar aracılığıyla atılırlar.

Erkekte Östrojen Üretimi. Erkekte, testosterona ek olarak, az miktarda östrojen de sentez edilmektedir (gebe olmayan bir kadındaki miktarın yaklaşık beşte biri kadar). Erkeğin idrarında ölçülebilir miktarlarda östrojenler



Şekil 81-7. İnterstisyel Leyding hücreleri. Seminifer tübüllerin arasında interstisyumlara yerleşiktir ve testosteron salgılarlar.



Şekil 81-8. Testosteron ve dihidrotestosteron.

bulunabilir. Erkekte östroj enlerin gerçek kaynağı şüphelidir. Ancak, bu konu hakkında bilinenler şunlardır:

1. Seminifer tübül sıvılarında oldukça yüksek konsantrasyonda östrojen bulunur ve olasılıkla bu hormonların spermatojenezde önemli rolü bulunmaktadır. Östrojenin Sertoli hücrelerinde testosteronun östradiole dönüştürülmesiyle oluşturulduğu düşünülmektedir.
2. Vücudun diğer dokularında, özellikle karaciğerde çok daha büyük miktarlarda östrojen, testosteron ve androstanediol'den oluşturulur. Bu organlarda sentezlenen östrojenler, erkekte yapılan toplam östrojenin %80 kadarını oluşturur.

TESTOSTERONUN İŞLEVLERİ

Testosteron genel olarak, vücuttaki belirgin erkek özelliklerinin oluşumundan sorumludur. Fetal yaşam sürecinde, testisler plasentada oluşan koriyonik gonadotropinlerle uyarılarak, orta düzeyde testosteron salgılarlar. Bu hormon fetal gelişim döneminde ve hatta doğumdan sonra 10 ya da daha çok hafta süresince vücutta bulunur. Sonra, çocukluk çağında yaklaşık 10-13 yaşına kadar testosteron üretilmez. Daha sonra, puberte dönemine girilmesiyle ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısıyla testosteron yapımı hızla artar ve yaşamın geri kalanında uzun süre devam eder. **Şekil 81-9**'da gösterildiği gibi, 50 yaşından sonra hızla düşmeye başlar, 80 yaşında en üst düzeyin %20-50'sine iner.

Fetal Gelişim Sürecinde Testosteronun İşlevleri

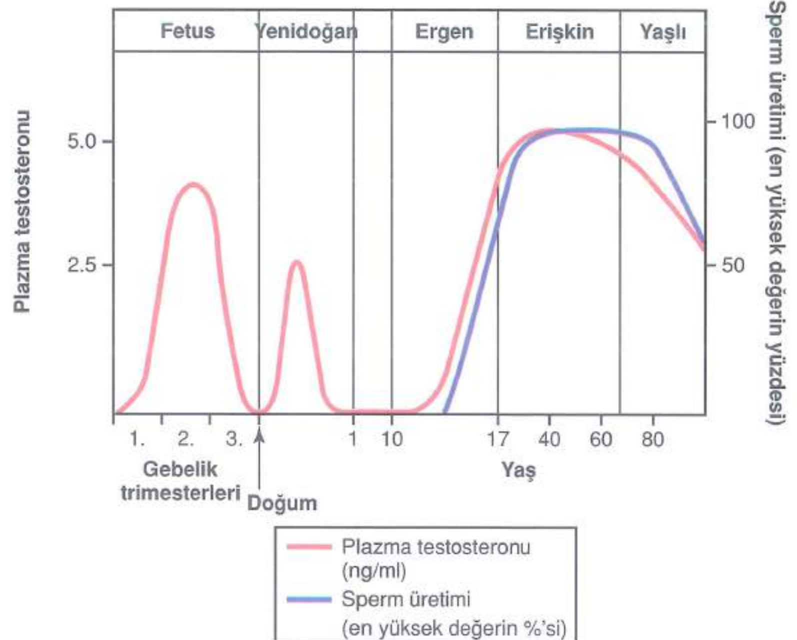
Testosteron, embriyonik hayatın yaklaşık 7. haftasında erkek fetus testislerinde işlenmeye başlar. Erkek ve kadın seks kromozomu arasındaki önemli işlevsel farklılıklardan biri, erkek kromozomunda bulunan *SRY (cinsiyet-belirleyen bölge Y)* genidir. Bu gen *testis belirleyici faktör (SRY proteini* olarak da bilinir) adı verilen bir proteini kodlar. Bu SRY proteini genital çıkıntı hücrelerinin testosteron salgılayan hücrelere ve sonrasında da testislere farklılaşmasına neden olan gen aktivasyon zincirini başlatır. Kadınlarda ise kadın kromozomu bu genital çıkıntı hücrelerini östrojen salgılayan hücrelere dönüşmesine neden olur.

Gebe hayvanlara, yüksek dozda erkek seks hormonları enjekte edildiğinde, fetus dişi bile olsa, erkek seksüel organlarının geliştiği görülür. Aynı şekilde, erkek fetusta erken evrede testislerin çıkarılması, dişi seks organlarının gelişmesine neden olur.

Bu nedenle, başlangıçta genital plaktan, daha sonra fetal testislerden salgılanan testosteron hormonu erkek vücut özelliklerinin gelişmesinden sorumludur. Örneğin, vajina ve klitoris yerine penis ve skrotumun oluşmasını sağlar. Aynı şekilde, prostat bezi, seminal veziküller, erkek genital kanallarının gelişimini kolaylaştırırken, bunun yanında, dişi genital organlarının baskılanmasına neden olur.

Testosteronun Testislerin İnmesindeki Etkisi. Testisler, genellikle gebeliğin son 2-3 ayında yeterli düzeyde testosteron salgılanmasıyla skrotuma inerler. Eğer erkek çocuk testisleri normal olduğu halde skrotuma inmemiş olarak doğmuşsa, testosteron verilerek testisler genellikle olağan bir şekilde skrotuma indirilebilir. Ancak, testislerin geçebilmesi için inguinal kanalların yeterince geniş olması gereklidir.

Gonadotropik hormonların uygulanması, yeni doğmuş çocuğun testislerinin leydig hücrelerini uyararak testosteron üretir. Bu da, testislerin inmesini sağlayabilir. Bu



Şekil 81-9. Farklı yaş dönemlerinde, erkek cinsel işlevlerinin farklı evrelerini yansıtan ortalama plazma testosteron konsantrasyonu (*kırmızı çizgi*) ve sperm yapım (*mavi çizgi*) (*Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]: Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.'den izinle alınmıştır.)*

nedenlerle, testislerin inmesini uyaran faktörün testosteron olması, testosteronun fetal yaşam sırasında, erkekte seksüel gelişme için önemli bir hormon olduğunu göstermektedir.

Testosteronun Erişkinde Birincil ve İkincil Cinsiyet Özelliklerinin Gelişmesine Etkisi

Puberte sonrasında, testosteron salgısı miktarının artması ile birlikte penis, skrotum ve testislerde 20 yaşından önce yaklaşık sekiz kat kadar büyüme görülür. Buna ek olarak, testosteron sekonder erkek cinsiyet özelliklerinin gelişmesine neden olur. Bu olay, puberteden itibaren başlar ve erişkinlik döneminde sona erer. İkincil cinsiyet özellikleri, seksüel organlara ek olarak aşağıda belirtildiği şekilde erkekle kadının ayrımında yardımcıdır.

Vücut Kıllarının Dağılımına Etkileri. Testosteron, kılların büyümesine neden olur. Bu kıllar (1) pubis çevresinde, (2) yukarı doğru linea alba boyunca, bazen göbeğe ve daha yukarıya doğru, (3) yüzde, (4) genellikle göğüste ve (5) daha az olarak da vücudun sırt gibi diğer bölgelerinde bulunur. Aynı şekilde, vücudun farklı bölümlerinde de kılların gürleşmesini sağlarlar.

Erkek Tipi Kellik. Testosteron başın tepe kısmında saçların büyümesini yavaşlatır. Bir kişi, eğer işlevsel testislere sahip değilse kel olmaz. Bunun yanında, pek çok erkek asla kel olmaz; çünkü kellik iki faktöre bağlı ortaya çıkar: İlki, kelliğin gelişimi için bir *genetik zemin* olmalıdır. İkincisi, bu genetik zemin üzerine *yüksek miktarda androjen hormonunun eklenmesi* gerekir. Uygun genetik altyapısı olan bir kadında, uzun süre androjenik bir tümör gelişiyorsa, erkekte olduğu gibi kellik başlar.

Ses Üzerine Etkisi. Testosteron, testislerden salgılandığı ya da vücuda enjekte edildiğinde, larinks mukozasının hipertrofiye olmasına ve larinksin genişlemesine neden olur. Bu durum, önce görece olarak akortsuz "çatlak" bir ses oluşumuna yol açar. Fakat ses giderek değişir ve tipik erkek sesi karakterini alır.

Testosteron Deri Kalınlığını Artırır ve Sivilce Oluşumuna Yol Açabilir. Testosteron tüm vücutta derinin kalınlaşması ve derialtı dokusunun dayanıklılığını arttırır. Testosteron yağ bezlerinin bir kısmında veya tümünde salgıyı artırır. Yüzdeki yağ bezlerinin fazla salgı yapması, özellikle çok önemlidir; çünkü bu bezlerin aşırı salgıları *akneye* neden olur. Bu nedenle, erkek vücudunun ilk kez testosteron artışı ile karşılaştığı adölesan dönemde en belirgin özelliklerinden biri aknedir. Deri yıllar sonra salgılanan testosterona adapte olur ve aknelerden kurtulur.

Testosteron Protein Oluşumunu ve Kas Gelişimini Artırır. Erkeğe özgü en önemli özelliklerden biri, puberte sonrasında kasların çok gelişmesidir. Öyle ki, kas kütlesindeki bu artış, kadınlara oranla hemen hemen %50 daha fazladır. Bu, vücudun öteki bölümlerinde de, protein içeriğinin artmasıyla birlikte görülmektedir. Derideki değişimlerin pek çoğu, protein depolanmasına bağlı olarak gelişir ve hatta sesin değişmesi de testosteronun anabolik işlevine bağlı olabilir.

Testosteron ve diğer androjenlerin vücudun kas yapısına büyük etkisi nedeniyle, sentetik androjenler atletlerde kas performansını yükseltmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu uygulamaya şiddetle karşı çıkılmaktadır. Çünkü Bölüm 85'de spor fizyolojisi ile ilgili olarak tartışılacağı gibi, aşırı testosteronun uzun süre içinde zararlı etkileri olmaktadır. Bunun yanında, testosteron veya sentetik androjenler, bazen ileri yaşlarda "gençlik hormonu" olarak kasların gücünü ve sertliğini korumak için de kullanılmaktadır; fakat sonuçları tartışmalıdır.

Testosteron Kemik Büyümesini ve Kalsiyum Depolanmasını Artırır. Pubertede ortaya çıkan dolaşımda büyük oranda testosteron artışından sonra (veya uzun süreli testosteron enjeksiyonlarından sonra), kemikler oldukça kalınlaşır ve önemli ölçüde kalsiyum tuzları depolanır. Böylece, testosteron hem kemik matriksin toplam miktarını artırır; hem de kalsiyumun depolanmasını sağlar. Kemik matriksindeki bu artışın, testosteronun proteinler üzerinde genel anabolik etkisi sonucunda oluştuğu, kalsiyum tuzlarının birikiminin ise, proteinlerin artışına bağlı olarak geliştiği sanılmaktadır.

Testosteron pelvis üzerinde de özgül bir etkiye sahiptir. (1) pelvisin daha dar ve (2) uzun olmasını sağlar, (3) kadındaki geniş, oval pelvis yapısı yerine, huniye benzer şekil almasına yol açar ve (4) pelvisin yük taşımaya karşı direncini çok artırır. Testosteron yokluğunda, erkeğin pelvis gelişimi kadındakine benzer şekilde gelişir.

Testosteron kemiklerin büyüklüğünü ve dayanıklılığını artırıcı etkisi nedeniyle, bazen yaşlı erkeklerde osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Büyüme dönemindeki çocuklarda testosteronun (veya başka bir androjenin) anormal düzeyde, aşırı salgılanması kemiklerin belirgin şekilde, hızla büyümesine ve vücudun tümüyle hızla gelişmesine neden olur. Bunun yanında, testosteron aynı zamanda uzun kemiklerde epifizlerin erken kapanmasına neden olur. Böylece büyümenin hızlı olmasına rağmen epifizlerin erken kapanması, kişinin hiç testosteron salgısı olmadan erişebileceği uzunlukta boya sahip olmasını engeller. Hatta normal erişkin erkeklerde de boy, puberte öncesi kastre edilmiş kişinin boyundan biraz daha kısadır.

Testosteron Bazal Metabolizmayı Artırır. Yüksek dozda testosteron enjeksiyonu, bazal metabolizma hızını %15 kadar artırabilir. Hatta adölesan ve erken erişkin

dönemlerinde testislerden salgılanan normal testosteron miktarı bile, bazal metabolizmayı testislerin aktif olmadığı döneme göre %5-10 oranında hızlandırabilir. Metabolizma üzerine bu artırıcı etki olasılıkla testosteronun protein anabolizması üzerine etkisinin dolaylı sonucudur. Protein miktarının, özellikle enzimlerin artışı tüm hücrelerde aktiviteyi artırmaktadır.

Testosteron Eritrositleri Arttırır. Kastre edilmiş bir erişkine, normal dozda testosteron enjekte edilecek olursa, bir mm^3 başına eritrosit sayısı %15-20 artış gösterir. Bunun yanında, erkeklerde eritrosit sayısının, kadınlardaki ortalamaya göre mm^3'de yaklaşık 700.000 daha fazla olduğu bilinmektedir. Testosteron ve artmış hematokrit arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen, testosteronun doğrudan eritropoietin seviyelerini arttırıp arttırmadığı veya eritrosit yapımı üzerine doğrudan etkiye sahip olup olmadığı açık değildir. Testosteronun eritrosit yapımı üzerine bu etkisi, en azından kısmen, testosteron uygulanmasından sonra oluşan metabolik hızdaki artışa bağlı olabilir.

Elektrolit ve Su Dengesi Üzerine Etkisi. Bölüm 78'de işaret edildiği gibi, birçok steroit hormon böbreğin distal tübüllerinde sodyum geriemilimini artırabilir. Testosteron da aynı etkiye sahip bir hormondur. Ancak, adrenal mineralokortikoidlerle karşılaştırıldığında, etkinin çok küçük olduğu anlaşılır. Bununla beraber, puberte sonrası erkekte kan ve hücredışı sıvı hacmi, ağırlıklarına oranla, %5-10 oranında daha fazla bulunur.

TESTOSTERONUN ETKİSİNİN TEMEL HÜCREİÇİ MEKANİZMASI

Testosteronun temel etkisi, hedef hücrelerde protein yapım hızını arttırmaktır. Bu etki, testosterondan en çok etkilenen bir organ olan prostat bezinde, sayısız incelemelerle araştırılmıştır. Bu bezde, testosteron, salgılandıktan birkaç dakika sonra hücreiçine girer. Sonrasında hücreiçi bir enzim olan 5α-redüktaz enziminin etkisi altında *dihidrotestosteron'a* dönüşür ve sitoplazmik "reseptör proteini'ne bağlanır. Reseptör-hormon kompleksi daha sonra çekirdeğe girer ve çekirdekteki bir proteinle bağlanarak DNA-RNA transkripsiyon işlemini uyarır. Otuz dakika içinde, RNA polimeraz aktifleşir ve prostat hücrelerinde RNA konsantrasyonu artmaya başlar. Bu olayı, hücresel protein miktarının giderek artışı izler. Birkaç gün sonra, ayrıca prostat bezindeki DNA miktarında ve beraberinde prostat hücrelerinin sayısında artış gözlenir.

Böylece, testosteron genelde vücudun her yerinde protein yapımını büyük oranda artırmakta, ancak bu artış daha özgül olarak ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesinden sorumlu olan "hedef" organ ve dokularda görülmektedir.

Testosteronla ilgili son çalışmalar, hormonun diğer steroit hormonlar gibi, yeni protein sentezini gerektirmeyen bazı hızlı *non-genomik etkileri* olduğunu göstermektedir. Ancak testesteronun non-genomik etkilerinin fizyolojik önemi henüz belirlenmemiştir.

ERKEK CİNSEL İŞLEVLERİNİN HİPOTALAMUS VE ÖN HİPOFİZ BEZİNDEN SALGILANAN HORMONLARLA KONTROLÜ

Erkek ve kadın her iki cinste de cinsel işlevlerin kontrolü büyük oranda hipotalamustan *gonadotropin-serbestletici hormon* (Gn-RH) salgısı ile başlar (**Şekil 81-10**). Bu hormon, ön hipofiz bezini uyararak *gonadotropik hormonlar* adı verilen iki hormonun salgılanmasına neden olur: (1) *luteinizan hormon* (LH) ve (2) *folikül uyarıcı hormon* (FSH). LH, testislerden testosteron salgılanması için başlıca uyarandır. FSH ise, özellikle spermatojenezi uyarır.

GnRH'nın LH ve FSH Salgısını Artırıcı Etkisi

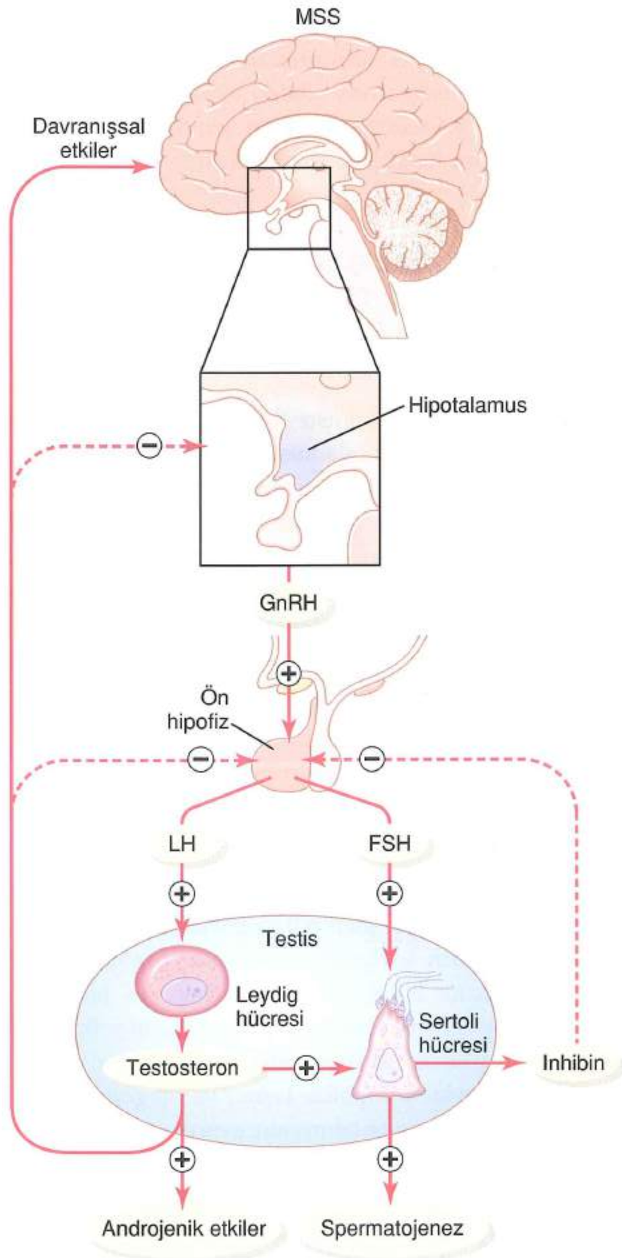
GnRH 10 amino asitli bir peptit olup, *hipotalamusun arkuat çekirdeğinde* yer alan nöron gövdelerinden salgılanır. Bu nöronların sonlanmaları başlıca, hipotalamusun medyan eminens bölgesinde gerçekleşir. Bu bölgedeki nöronlardan salgılanan GnRH, hipotalamus-hipofiz portal sistemi damarlarına serbestlenir. Daha sonra, GnRH portal kan yoluyla ön hipofize taşınır ve iki gonadotropinin, LH ve FSH'nın salgılanmasını uyarır.

GnRH aralıklı olarak 1-3 saatte bir, birkaç dakika süreyle salgılanır. Hormonun uyarıcılık şiddeti, iki olaydan etkilenir: (1) Salgılama döngülerinin sıklığı ve (2) her-bir döngüde salgılanan GnRH'nın düzeyi.

Ön hipofizden LH salgılanması da döngüler halindedir ve tamamen pulsatil olarak salgılan GnRH'a bağlı olarak salgılanır. Oysa FSH salgısı, GnRH düzeyindeki küçük değişimlere bağlı olarak çok hafif artış ya da azalma gösterir. GnRH'daki uzun süreli değişimlere karşın, FSH birkaç saatten fazla bir dönem sonunda çok yavaş yanıt verir. GnRH salgısı ile LH salgısı arasındaki çok yakın ilişki nedeniyle, GnRH aynı zamanda *LH-serbestletici hormon* olarak da kabul edilir.

Gonadotropik Hormonlar: LH ve FSH

Gonadotropik hormonlar, LH ve FSH, ön hipofiz bezinde *gonadotroplar* adı verilen aynı hücrelerden salgılanırlar. Hipotalamustan GnRH sekresyonu olmadığında, hipofiz bezinden LH ya da FSH hemen hemen hiç salgılanmaz.



Şekil 81-10. Erkekte hipotalamus-hipofiz-testis ekseninde geribildirim düzenlemeleri. Uyarıcı etkiler (+), baskılayıcı etkiler (-) ile gösterilmişti. FSH; folikül uyarıcı hormon, GnRH gonadotropin-serbesletici hormon: LH, lutenizan hormon.

LH ve FSH, *glikoprotein* yapısında hormonlardır. LH ve FSH testislerdeki hedef dokular üzerinde *siklik adenozin monofostat ikinci haberci sistemini aktive ederler.* Bu sistem daha sonra hedef hücrelerdeki özgül enzim sistemlerinin aktive olmasını sağlar.

Testosteron Yapımının LH Tarafından Düzenlenmesi. Testislerin *interstisyel Leydig hücrelerinden testosteron* salgılanması, yalnızca hipofiz bezinden salgılanan LH'nın uyarısı ile gerçekleşir. Bunun da ötesinde, salgılanan testosteron miktarı, uyarıcı LH miktarıyla yaklaşık doğru orantılıdır.

Testislerde olgun Leydig hücreleri normalde doğumdan sonra birkaç hafta kadar bulunur; daha sonra 10 yaşından sonrasına kadar görülmez. Ancak, herhangi bir yaştaki çocuğa saflaştırılmış LH enjekte edilmesi veya puberte döneminde LH salgısının artması, testislerdeki fibroblastlara benzeyen interstisyel hücrelerin, işlevsel Leydig hücrelerine dönüşmesine neden olur.

Ön Hipofizin FSH ve LH Salgısının Testosteron Tarafından Baskılanması-Testosteron Salgısının Negatif Geribildirimle Kontrolü. LH uyarısı ile testislerden salgılanan testosteron hormonu, karşıt olarak ön hipofizden LH salgısını baskılar (**Şekil 81-10**). Bu baskılamanın büyük kısmı olasılıkla, testosteronun doğrudan hipotalamusa etkisi sonucu, GnRH salgısının azaltılmasına bağlıdır. Bu da daha sonra, ön hipofizden LH ve FSH salgısını azaltır ve LH'nın azalması da testislerin testosteron salgısında azalmaya neden olur. Böylece, testosteron salgısının her çok fazla artışında, otomatik olarak negatif geribildirim etkisiyle hipotalamusun ve ön hipofizin salgısı azaltılarak testosteron sekresyonu baskılanır ve hormon düzeyi normale getirilir. Buna zıt olarak, testosteronun çok az olması halinde hipotalamustan yüksek düzeyde GnRH salgılanır. Ön hipofizden LH ve FSH salgısı artar ve sonuç olarak testislerden testosteron sekresyonu artar.

Spermatojenezin FSH ve Testosteron ile Düzenlenmesi

FSH seminifer tübüllerde, özgül FSH reseptörleriyle Sertoli hücrelerine bağlanır. Bu olay, hücrelerin büyümesine ve çeşitli spermatojenik maddelerin salgılanmasına neden olur. Aynı anda, interstisyel alanlardaki Leydig hücrelerinden tübüller içine difüze olan testosteron (ve dihidrotestosteron) hormonu spermatojenez üzerinde güçlü bir trofik etki gösterir. Bu nedenle, spermatojenezin başlaması için, FSH ve testosteron hormonlarının her ikisi de gereklidir.

Seminifer Tübül Aktivitesinin Negatif Geribildirim Kontrolü - İnhibin Hormonunun Rolü. Seminifer tübüllerden sperm üretimi azaldığında, ön hipofiz bezinden FSH salgısı belirgin olarak artar. Bunun aksine, spermatojenezin çok hızlı artması ile FSH salgısı azalır. Ön hipofiz bezi üzerindeki bu negatif geribildirim etkisinin sebebinin, Sertoli hücrelerinden salgılanan, ***inhibin*** adı verilen bir başka hormon olduğu düşünülmektedir (**Şekil 81-10**). Bu hormon, doğrudan ön hipofiz bezi üzerinde, FSH salgısını baskılayan kuvvetli bir etkiye sahiptir. Ayrıca, hipotalamusta GnRH salgısını baskılayan olası hafif bir etkiden de söz edilmektedir.

Molekül ağırlığı 10.000-30.000 arasında değişen inhibin, LH ve FSH gibi glikoprotein yapısında bir hormondur. Sertoli hücre kültürlerinden izole edilmiştir. Ön

hipofiz bezi üzerindeki baskılayıcı etkisi, spermatojenezin kontrolünde önemli bir negatif geribildirim mekanizması oluşturur. Bununla eş zamanlı olarak, aynı zamanda testosteron salgısının düzenlenmesine de yardım eder.

Gebelik Süresince Plasentadan Salgılanan İnsan Koriyonik Gonadotropini, Fetusun Testislerinden Testosteron Salgılanmasını Uyarır

Gebelik süresince, plasentadan salgılanan *insan koriyonik gonadotropini* (hCG) hem anne, hem de fetus dolaşım sisteminde bulunur. Bu hormon cinsel organlar üzerinde tamamen LH'a benzer etkiler yaratır.

Böylece, gebelik sırasında, eğer fetus erkekse, hCG fetus testislerinden testosteron salgılanmasına neden olur. Bu testosteron, daha önce de belirtildiği gibi, erkekte seksüel organların oluşumunu sağlamak için çok önemlidir. hCG ve gebelikteki işlevleri Bölüm 83'de detaylı olarak tartışılacaktır.

Puberte ve Düzenlenmesi

Pubertenin gelişiminin başlaması çok eski bir gizdir. Çocukluk çağında *hipotalamusun yeterli düzeyde GnRH salgılamadığı artık bilinmektedir.* Bunun nedenlerinden biri, çocukluk döneminde seks steroit hormonlarının her birinin az miktarda salgılanmasının hipotalamusun GnRH salgısında güçlü bir baskılayıcı etki göstermesidir. Ayrıca, henüz bilinmeyen nedenlerle puberte çağında hipotalamustan GnRH salgılanması çocukluk dönemindeki baskılamadan kurtulmakta ve erişkin seksüel yaşam başlamaktadır.

Erişkin Erkek Cinsel Yaşamı ve Erkek Klimakteryumu. Puberteden sonra, gonadotropik hormonlar yaşamın geri kalan sürecinde hipofiz bezinden salgılanırlar ve en azından bir miktar spermatojenez ölüme kadar sürer. Buna rağmen, erkeklerin çoğunda seksüel işlevler 50 ya da 60 yaşlarında yavaş yavaş geriler. Bir araştırmada, seksüel ilişkilerin sona erme yaşı, değişkenlikler çok olsa da, ortalama 68 olarak belirtilmektedir. **Şekil 81-9**'de gösterildiği gibi, seksüel işlevlerdeki azalma, testosteron salgısının azalmasıyla ilgilidir. Erkek seksüel işlevlerindeki azalmaya *erkek klimakteryumu* adı verilir. Klimakterik erkeklerde bazen sıcak basması, bunalma, psişik bozukluklar gibi kadının menopoz dönemindeki semptomlara benzer rahatsızlıklar görülebilir. Bu semptomlar testosteron, sentetik androjenler ve hatta kadın menopoz semptomlarının tedavisinde kullanılan östrojenlerin uygulanması ile düzeltilebilir.

Erkek Cinsel İşlevinin Bozuklukları

Prostat Bezi ve Bozuklukları

Prostat bezi çocukluk döneminde, göreceli olarak küçüktür ve puberteden itibaren testosteron uyarısı ile büyümeye başlar. Bezin büyüklüğü yaklaşık 20 yaşında kalıcı boyutlara ulaşır ve genelde 50 yaşma kadar aynı boyutlarda kalır. Bu yaştan sonra, bazı erkeklerde testislerin testosteron salgısının azalması ile küçülmeye başlar.

Yaşlı erkeklerin birçoğunda sıklıkla iyi huylu prostatik fibroadenom gelişimi görülür. Bu tümörler idrar yollarında tıkanmalara yol açabilir. Bu hipertrofi testosterona bağlı değil, prostat dokusunun büyümesine bağlıdır.

Prostat bezinin kanseri tamamen farklı bir durumdur ve tüm erkek ölümlerinin yaklaşık olarak %2-3'ü prostat kanserine bağlıdır. Prostat bezi kanseri oluştuktan sonra kanserli hücreler, genellikle testosteronla uyarılarak daha hızlı büyürler. Testislerin çıkarıldığı ve böylece testosteron yapımının engellendiği durumda kanser hücrelerinin baskılandığı gözlenir. Prostat kanserleri genellikle östrojen uygulaması ile de baskılanabilir. Bunun yanında, tüm vücut kemiklerinde metastazı bulunan prostat kanserli hastalar, testisleri çıkarılarak, östrojen verilerek ya da her ikisi birden uygulanarak birkaç yıl başarı ile tedavi edilebilirler. Bu tedavi sonrasında metastazlar genellikle boyut olarak küçülür ve kemikler kısmen iyileşir. Bu tedavi kanseri durdurmaz; ancak yavaşlatır ve bazen şiddetli kemik ağrılarını büyük ölçüde azaltır.

Erkekte Hipogonadizm

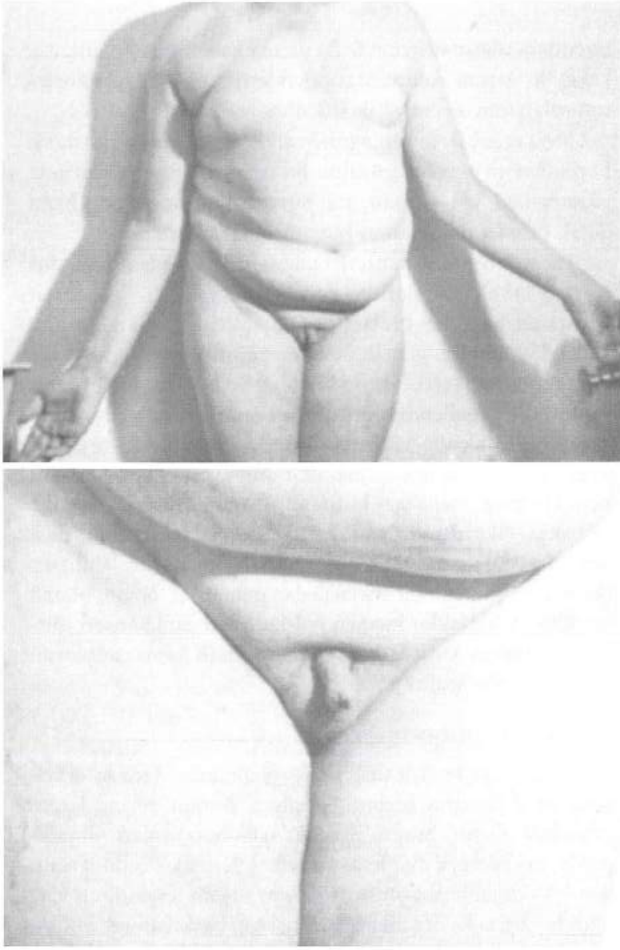
Erkek fetusda fetal testisler işlev yapmazsa, fetusta erkek seks özelliklerinin hiçbiri gelişmez. Bunun yerine kadın organları oluşur. Bunun nedeni, seks hormonları olmadığında, erkek veya dişi fetusun temel genetik özelliklerinin dişi seks organlarını oluşturmasıdır. Ancak testosteron varlığında, dişi seks organlarının oluşumu baskılanır ve bunun yerine erkek organlarının oluşumu indüklenir.

Erkek çocuk puberte öncesinde testislerini kaybederse, önukoidizm gelişir ve bu kişi ömür boyu infantil (çocuksu) cinsel organlara ve seksüel özelliklere sahip olur. Önukoid erişkinin boyu, epifizleri yavaş kapandığı için normal erkeğin boyundan biraz daha uzun olur. Buna karşın kemikleri oldukça incedir ve kasları normal erkeğe göre çok zayıftır. Sesi çocuk sesine benzer, saçlarında dökülme olmaz ve yüzde ve vücutta normal erkeksi kıl dağılımı olmaz.

Erkek puberte sonrası kastre edilecek olursa, bazı ikincil cinsiyet özellikleri çocukluktaki şekline geri dönerken, bazıları da erişkindeki gibi kalır. Cinsiyet organları boyut olarak hafifçe küçülmelerine karşın, çocukluk çağındaki duruma dönmezler ve sesin bas özelliği çok az değişir. Bunun yanında, erkeğe özgü kıl oluşumu kaybolur, kemik yapısı azalır, kaslı erkek yapısı kaybolur.

Kastre erişkin erkeklerde cinsel arzular azalır, ancak kaybolmaz; daha önceki deneyimleriyle cinsel aktivitelerini sürdürebilirler. Ereksiyon, kastrasyon öncesindeki gibi kolay olmasa bile, başarılı olabilir. Ancak ejakülasyon çok seyrek görülür. Bunun başlıca nedeni, semeni oluşturan organların dejenere olması ve testosterona bağlı psişik arzuların kaybolmasıdır.

Bazı olgularda hipogonadizm, hipotalamusta genetik bozukluk nedeniyle normal miktarda GnRH salgısının olmamasından kaynaklanır. Bu durum sıklıkla, hipotalamusun beslenme merkezinin anomalileriyle birliktedir. Bu kişilerde aşırı yemek yeme görülür. Sonuç olarak,



Şekil 81-11. Puberte dönemindeki bir erkekte adipozogenital sendrom. Obeziteye ve seksüel organların çocuksu görünümüne dikkat ediniz *(Dr. Leonard Posey'in izniyle.)*

önukoidizmle birlikte ağır şişmanlık ortaya çıkar. Bu durumdaki bir hasta **Şekil 81-11**'de görülmektedir. Bu tabloya *adipozogenital sendrom, Fröhlich sendromu ya da hipotalamik önukoidizm* adı verilir.

Testis Tümörleri ve Erkekte Hipergonadizm

Testislerde interstisyel Leydig hücre tümörleri çok seyrek görülür. Ancak tümör geliştiğinde, testosteron salgısı normalin 100 katı kadar artabilir. Bu tip tümörler genç çocuklarda ortaya çıktığında kas ve kemikler hızla büyür; ancak epifizlerin erken kapanması nedeniyle boy genellikle kısa kalır. Bu tip interstisyel hücre tümörleri erkekte seksüel organların aşırı gelişmesine, tüm kasların ve sekonder erkek cinsiyet karakterlerinin gelişmesine neden olur. Erişkin erkekte, küçük interstisyel hücre tümörlerini teşhis etmek güçtür. Çünkü bu insanda erkeksi karakterler zaten mevcuttur.

Germinal epitel hücre tümörleri genellikle interstisyel Leydig tümörlerinden daha sık görülür. Çünkü germinal hücrelerin hemen hemen her tip hücreye dönüşme özelliği vardır. Bu tümörlerin çoğu plasenta dokusu, saç, diş, kemik, deri gibi pek çok dokuyu içerir. Bütün bunlar aynı tümör kütlesi içinde bulunurlarsa *teratoma* adı verilir. Bu tümörler genellikle çok az hormon salgılarlar. Ancak, tümörde önemli miktarda plasenta dokusu gelişirse, tümör, bol miktarda, LH'a benzeyen işlevi olan hCG salgılayabilir. Benzer şekilde, bazen östrojenik hormonlar da bu tümörlerden salgılanabilir ve *jinekomasti'ye* (memenin aşırı büyümesi) yol açar.

Erkekte Erektil Fonksiyon Bozukluğu

"İmpotans" olarak da adlandırılan erektil fonksiyon bozukluğu, yeterli bir cinsel ilişki için erkekte yeterli *ereksiyon* sertliğinin oluşmadığı veya sürdürülemediği durumu tanımlar. Prostat cerrahisinde parasempatik sinirlerin travması gibi nörolojik problemler, yetersiz testosteron düzeyleri ve bazı ilaçlar *(nikotin, alkol, antidepresanlar)* erektil disfonksiyonu artırabilirler.

Kırk yaşından büyük erkeklerde erektil disfonksiyon sıklıkla altta yatan bir vasküler hastalık nedeniyle oluşur. Daha önce tartışıldığı gibi yeterli kan akımı ve nitrik oksit oluşumu penil ereksiyon için şarttır. *Kontrolsüz hipertansiyon, diyabet ve aterosklerozun* bir sonucu olarak ortaya çıkan vasküler hastalık, penisin de yer aldığı vücudun tüm kan damarlarının genişleme yeteneğini azaltır. Vazodilatasyon oluşumundaki bu bozulmanın bir kısmı nitrik oksit serbestlenmesindeki azalma nedeniyle olur.

Vasküler hastalık nedeniyle oluşan erektil disfonksiyon sıklıkla sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) veya tadalafil (Cialis) gibi *fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörleri* ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bu ilaçlar erektil dokuda, siklik GMP enzimini hızlı bir şekilde yıkan fosfodiesteraz 5 enzimini inhibe ederek, siklik GMP düzeylerini arttırır. Böylece siklik GMP yıkımını inhibe eden PDE-5 inhibitörleri ereksiyonu sağlayan siklik GMP'nin etkisini arttırır ve süresini uzatır.

Pineal Bez ve Bazı Hayvanlarda Mevsime Bağlı Fertiliteyi Kontrol Etme İşlevi

Pineal bezin varlığı çok uzun zamandır bilinmektedir. (1) cinsel duyguları artırdığı, (2) enfeksiyonlara karşı koruduğu, (3) uykuyu uyardığı, (4) ruhsal durumumuzu iyileştirdiği ve (5) yaşamı uzattığı (%10-25 oranında) gibi pek çok işlevi olduğu bilinmektedir. Karşılaştırmalı anatomi, pineal bezin bazı aşağı hayvanlarda başın arka tarafında üçüncü bir gözün zamanla küçülmüş bir kalıntısı olduğunu ortaya koymuştur. Fizyologların çoğu, onun işlevi olmayan bir kalıntı olduğu fikrini kabullenirken, diğerleri de uzun yıllar bezin cinsel aktivite kontrolünde ve üreme üzerinde önemli rolü olduğunu savunmuşlardır.

Ancak, günümüzde yıllarca süren araştırmalardan sonra, pineal bezin gerçekten de cinsel ve üreme işlevinde düzenleyici bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Yılın belirli mevsimlerinde, yavrularına bakan aşağı grup hayvanlarda pineal bez çıkarıldığında ya da sinirsel devreleri kesildiğinde yıllık mevsime bağlı üreme dönemleri kaybolmaktadır. Bu hayvanlarda yavruların hayatta kalabilmeleri için ilkbahar ve yaz başlarında doğması gerekliliği nedeniyle mevsimsel fertilizasyon çok önemlidir. Bu etkinin mekanizması henüz kesin olarak açıklanamamıştır, fakat aşağıda belirtildiği şekilde olduğu sanılmaktadır.

İlk olarak, pineal bez gözlere hergün gelen günlük ışık miktarı veya "zaman kalıbı" ile denetlenir. Örneğin, hamsterler günde 13 saatten fazla *karanlıkta* tutulduklarında, pineal bez aktive olmakta, daha kısa süreli karanlıkta ise daha az aktivasyon görülmektedir. Aktivasyon ve aktivasyonsuzluk arasında çok ince bir denge bulunmaktadır. Işık uyarısı göz sinirleriyle hipotalamusun suprakiyazmatik çekirdeklerine, sonra da pineal beze geçerek pineal salgıyı aktive eder.

İkinci olarak, pineal bez melatonin ve diğer benzer maddeleri salgılar. Melatonin ya da diğer maddelerden biri kan yolu ile veya üçüncü ventrikül sıvıları aracılığı ile ön hipofize giderek ganodotropik hormon salgısını *azaltır.*

Böylece, pineal bez salgısının varlığında, gonadotropik hormon salgısı bazı hayvanlarda baskılanır, gonadları inhibe olur ve hatta küçülür. Bu durum büyük bir olasılıkla, kış aylarının başlarında, karanlık süresi arttığında ortaya çıkar. Yaklaşık 4 ay kadar işlevsiz kaldıktan sonra, gonadotropik hormon salgısı, pineal bezin inhibitör etkisinden kurtulur ve gonadlar bir kez daha işlevsel olarak aktif duruma geçer, ilkbahar aktivitesi için hazırlanırlar.

Acaba, pineal bez, insanda üreme işlevini aynı şekilde kontrol eder mi? Bunun yanıtını vermekten henüz çok uzaktayız. Bununla birlikte, pineal bez bölgesinin tümörleri bilinmektedir. Bunlardan bazıları, pineal bez hormonlarının aşırı miktarda salgılanmasına neden olurlar. Bazıları ise, bezleri çevreleyen dokularda gelişip pineal beze bası yaparak onu haraplar. Bu iki tip tümör de aynı sıklıkta ağır hipogonadal ya da hipergonadal işlev bozukluklarına yol açar. Bu da, pineal bezin insanda da belki seksüel dürtü ve üreme işlevinin kontrolünde, en azından bazı etkilerinin bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Barakat B, Itman C, Mendis SH, Loveland KL: Activins and inhibins in mammalian testis development: new models, new insights. Mol Cell Endocrinol 359:66, 2012.

Basaria S: Reproductive aging in men. Endocrinol Metab Clin North Am 42:255, 2013.

Basaria S: Male hypogonadism. Lancet 383:1250, 2014.

Darszon A, Nishigaki T, Beltran C, Treviño CL: Calcium channels in the development, maturation, and function of spermatozoa. Physiol Rev 91:1305, 2011.

Feng CW, Bowles J, Koopman P: Control of mammalian germ cell entry into meiosis. Mol Cell Endocrinol 382:488, 2014.

Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al: Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 98:20, 2013.

Guerrero-Bosagna C, Skinner MK: Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. Curr Opin Genet Dev 26C:79, 2014.

Kovac JR, Pan MM, Lipshultz LI, Lamb DJ: Current state of practice regarding testosterone supplementation therapy in men with prostate cancer. Steroids 89C:27, 2014.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda) 28:262, 2013.

Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. Nature Medicine 14:1197, 2008.

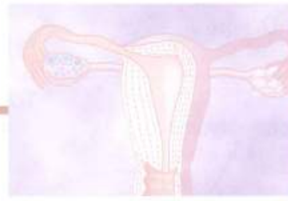
Oatley JM, Brinster RL: The germline stem cell niche unit in mammalian testes. Physiol Rev 92:577, 2012.

Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. Endocr Rev 22:764, 2001.

Shamloul R, Ghanem H: Erectile dysfunction. Lancet 381:153, 2013.

Svingen T, Koopman P: Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. Genes Dev 27:2409, 2013.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1, 2007.



Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları

Kadın üreme işlevleri iki ana evreye ayrılabilir: (1) kadın bedeninin döllenmeye ve gebeliğe hazırlanması (2) gebelik döneminin kendisi. Bu bölüm, kadın vücudunun gebeliğe hazırlanması ile ilgili olup gebelik fizyolojisi ve doğum, Bölüm 83'de anlatılmıştır.

KADIN CİNSEL ORGANLARININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Şekil 82-1 ve **82-2**'de overler, fallop tüpleri (rahim tüpleri de denir), uterus ve vajina dahil kadın üreme sisteminin temel organları gösterilmektedir. Üreme, overlerde yumurta hücrelerinin gelişimi ile başlar. Her bir aylık cinsel döngünün ortasında, tek bir ovum ovaryum folikülünden, iki fallop tüpünün açık fimbriyalı uçlarına yakın karın boşluğuna atılır. Ovum, daha sonra fallop tüplerinden biri aracılığı ile uterusa geçer. Eğer ovum bir spermle döllenecek olursa, uterusa implante olur ve orada fetus, plasenta ve fetal zarlar gelişir ve sonunda bir bebek halini alır.

OVERLERDE OOGENEZ VE FOLİKÜLER GELİŞİM

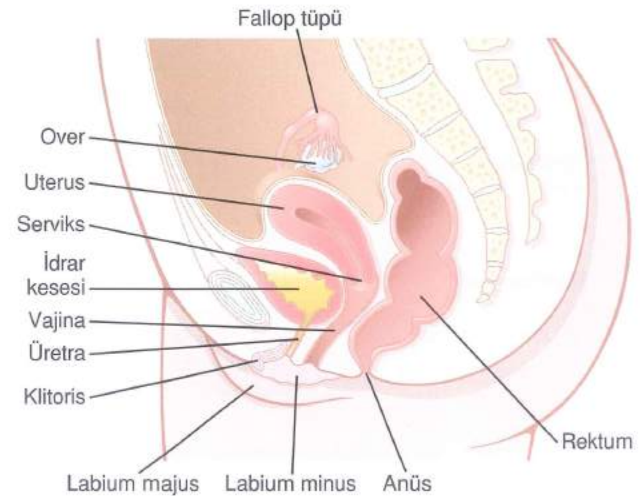
Gelişmekte olan bir yumurtanın (oosit) olgun bir yumurtaya dönüşmesi *oogenez* olarak adlandırılan birkaç adımda gerçekleşir (**Şekil 82-3**). Erken embriyonal gelişim sırasında primordial germ hücreleri vitellüs kesesinin dorsal endoderminden köken alır. Bu germ hücreleri, arka bağırsağın (hindgut) mezenteri boyunca ovumun dış yüzeyine göç eder. Ovumun etrafı bu sırada embriyonik olarak germinal kabartının epitelinden türeyen germinal epitelle kaplanmıştır ve bu göç sırasında germ hücreleri sürekli bölünür. Primordial germ hücreleri, germinal epitel hücrelerine ulaştıktan sonra overin korteksine yerleşirler ve *oogonyum* (yumurta hücresi) veya *primordial ovumlar* oluşur.

Her bir primordial ovum daha sonra kendi etrafında yumurta hücresinin stromasından (overin destek dokusu) gelen iğsi hücrelerden oluşan bir katman oluşturur ve bu hücreler *granüloza hücresi* de denilen epiteloid karakterli hücrelere dönüşür. Tek bir granüloza hücre katmanı ile çevrili ovum, *primordial folikül* olarak adlandırılır. Bu aşamada ovum henüz olgunlaşmamıştır ve *primer oosit* olarak isimlendirilir. Primer oosit bir sperm tarafından döllenmeden önce iki kez bölünmeye ihtiyaç duyar.

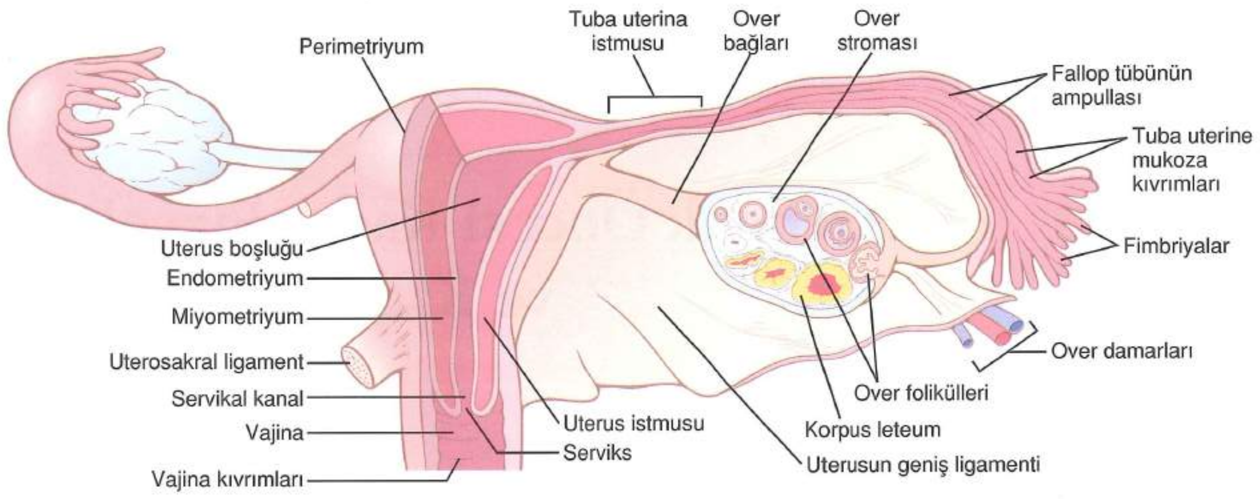
Embriyonik overdeki oogonia, fetal gelişimin beşinci ayına kadar mitotik çoğalmayı ve mayotik çoğalmanın ilk evresini tamamlar. Bunu germ hücrelerinin mitozu takip eder ve ilave yumurta hücresi oluşmaz. Doğumda, overler yaklaşık 1-2 milyon primer oosit içerir.

Oogonyumun ilk mayotik bölünmesinin tamamlanması puberteden sonra meydana gelir. Her bir yumurta; büyükçe bir yumurta (sekonder oosit) ve küçük bir birinci polar cisim olarak iki hücreye bölünür. Bu hücrelerin her biri 23 çift kromozom içerir. Birinci polar cisim ikinci bir mayotik bölünmeye uğrayabilir veya uğramaz ve ardından dejenere olur. Ovum ikinci mayotik bölünmeye başlar, fakat kardeş kromatidlerin ayrışmasından sonra mayozda duraksama meydana gelir. Eğer yumurta döllenirse, mayozun son adımına girilir ve yumurtadaki kardeş kromatidler ayrı hücrelere gider.

Overler yumurtayı serbest bıraktığında (*ovülasyon*) ve yumurta döllendiğinde son mayoz da tamamlanarak kardeş kromatidlerin yarısı döllenen ovum içinde kalır, diğer yarısı ikinci polar cisimde kalarak dejenere olur.



Şekil 82-1. Kadın üreme organları.



Şekil 82-2. Uterus, yumurtalık ve tuba uterina'nın iç yapıları.

Oogenezis

Overde folikül gelişimi

Doğumdan önce

Tekrarlanan hücre bölünmesi

Primordial Germ Hücresi

Ovaryum kortekse göç eder

Granülosa hücresi

Oogonyum (primordiyal ovum)

Primordiyal folikül

Doğumda (1-2 milyon oosit)

Primer oosit (profaz I'de kalmış)

Primer folikül

Puberteden menapoza her ay

Mayoz 1

1.Polar cisim (dejenere olur)

Sekonder oosit (metafaz II'de durdurulmuş)

Preovulatuar (olgun) folikül

Ovule olan sekonder oosit

Ovülasyon

Sperm

Fertilizasyon

Mayoz II sadece fertilizasyon olursa tamamlanır

2. Polar cisim (dejenere olur)

Ovum (zigot)

Korpus Luteum

Şekil 82-3. Oogenez ve folikül gelişimi.

Pubertede overlerde yaklaşık 300,000 oosit bulunur ve bunların sadece küçük bir yüzdesi olgunlaşır. Olgunlaşmayan oositlerin binlercesi dejenere olur. Yaklaşık 13 ile 46 yaşları arasında, yetişkin kadının doğurganlık dönemi boyunca, her ay bir yumurta hücresi oluşturmak üzere 400-500 primordiyal folikül gelişir ve kalanlar dejenere olur (*atretik* hale dönüşür). Üreme yeteneği sona erdiğinde (*menopozda*), overlerde yalnızca birkaç primordiyal folikül kalır ve bunlar da kısa bir süre sonra dejenere olur.

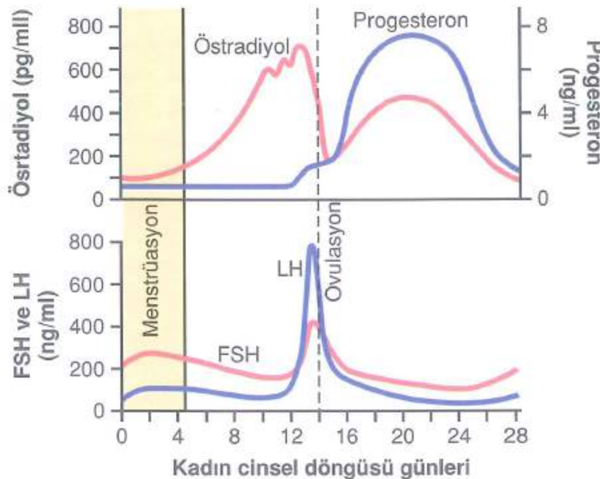
KADINDA HORMONAL SİSTEM

Kadın hormonal sistemi, erkek hormonal sisteminde olduğu gibi, hiyerarşik olarak sıralanmış üç hormondan oluşur, bunlar:

1. Bir hipotalamik serbestleştirici hormon olan *gonadotropin-serbestleştirici hormon* (GnRH)
2. Ön hipofiz seks hormonları olan *folikül-uyarıcı hormon* (FSH) ve *luteinizan hormon* (LH), her ikisi de hipotalamustan GnRH serbestlemesine yanıt olarak salgılanır.
3. Ovaryum hormonları olan *östrojen* ve *progesteron*, ön hipofiz bezindeki iki cinsiyet hormonuna yanıt olarak, overlerden salgılanır.

Bu hormonların salgılanması, kadının aylık cinsel döngüsünün farklı zamanlarında keskin değişiklikler gösterir. **Şekil 82-4** hipofiz ön lobundan salgılanan FSH ve LH (alttaki iki eğri) ile ovaryum hormonları östradiyol (östrojen) ve progesteronun (üstteki iki eğri) konsantrasyonlarındaki değişimleri göstermektedir.

Aylık cinsel döngü boyunca, hipotalamustan salgılanan GnRH miktarı da artma ve azalmalar gösterir. Ancak bu değişimler ön hipofiz seks hormonları ve ovaryum hormonlarındaki gibi keskin değildir. GnRH'ın salınımı erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da pulsatildir ve ortalama her 90 dakikada bir kısa salınımlar şeklinde gerçekleşir.



Şekil 82-4. Normal kadın cinsel döngüsü sırasında gonadotropin ve ovaryum hormonlarının plazma konsantrasyonlarının yaklaşık değerleri. FSH, folikül-uyarıcı hormon; LH, luteinizan hormon.

AYLIK OVARYUM DÖNGÜSÜ; GONADOTROPİK HORMONLARIN İŞLEVİ

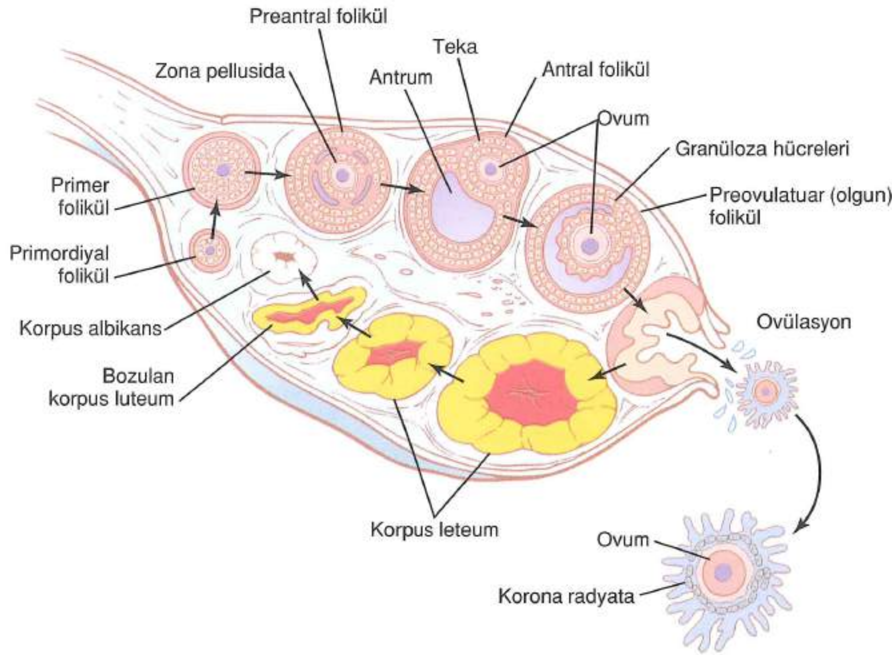
Kadının normal üreme çağı, dişilik hormonlarının aylık salgılanma oranındaki ritmik değişimler ve buna bağlı olarak ovaryum ve cinsel organlarda görülen fiziksel değişimlerle karakterizedir. Bu ritmik kalıp, *kadında aylık cinsel döngü* (veya pek doğru olmasa da *menstruel döngü*) olarak adlandırılır. Döngü süresi ortalama 28 gündür. Bazı kadınlarda bu süre 20 gün kadar kısa veya 45 gün kadar uzun olabilir. Bununla beraber anormal döngü yapısı çoğunlukla azalan doğurganlıkla ilişkilidir.

Kadın cinsel döngüsünün iki önemli sonucu vardır. İlk olarak, overlerden her ay *tek bir* ovum serbestlenir, böylece normal olarak her defasında tek bir fetus büyümeye başlar. İkinci olarak, uterus endometriyumu, ayın uygun zamanında, döllenmiş ovumun implante olabilmesi için önceden hazırlanır.

GONADOTROPİK HORMONLAR VE OVERLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Cinsel döngü sürecinde meydana gelen ovaryum değişiklikleri tamamen, ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlara, yani *FSH ve LH*'ya bağlıdır. FSH ve LH, molekül ağırlıkları yaklaşık 30.000 olan küçük glikoproteinlerdir. Bu hormonların yokluğunda overler, çocuklukta gonadotropik hormonların salgılanmadığı dönemde de olduğu gibi inaktif olarak kalır. 9-12 yaşları arasında hipofiz giderek daha fazla FSH ve LH salgılamaya başlar. Bu da 11-15 yaşlar arasında normal aylık cinsel döngünün başlamasına yol açar. Bu değişim dönemine *puberte* ve ilk menstrual döngünün başlama zamanına ise *menarş* adı verilir. Kadında aylık cinsel döngü sürecinde, FSH ve LH **Şekil 82-4**'ün alt kısmında gösterildiği gibi, artar ve azalır. Bu dönemsel değişimler, sonraki bölümde açıklanacağı gibi, döngüsel ovaryum değişimlerine neden olur.

Hem FSH hem de LH overlerdeki hedef hücrelerini, bu hücrelerin zarlarında bulunan son derece özgül reseptörlerine bağlanarak uyarır. Aktive olan reseptörler, hücrelerin hem salgı oranını, hem de büyüme ve çoğalma hızını arttırabilir. Bu uyarıcı etkilerin hemen hepsi Bölüm 75'de açıklandığı gibi hücre sitoplazmasındaki *ikinci haberci siklik adonozin monofosfat sisteminin* aktivasyonu sonucudur. Aktive olan cAMP, *protein kinaz* oluşumuna ve cinsiyet hormonlarının sentezini uyaran çeşitli *anahtar enzimlerin fosforilasyonuna* sebep olur.



Şekil 82-5. Overde foliküler büyümenin aşamaları, korpus luteum oluşumu da gösterilmektedir.

OVARYUM FOLİKÜLLERİNİN BÜYÜMESİ—OVARYUM DÖNGÜSÜNÜN "FOLİKÜLER" EVRESİ

Şekil 82-5, overlerde foliküler büyümenin aşamalarını göstermektedir. Bir kız çocuğu doğduğunda, her bir ovum, tek tabaka halinde granüloza hücreleriyle çevrelenmiştir. Şekilde görüldüğü gibi granüloza hücre tabakası ile kaplı ovum *primordiyal folikül* olarak adlandırılır. Çocukluk çağı boyunca, granüloza hücrelerinin ovuma besin sağladığına inanılır. Aynı zamanda, oositlerin olgunlaşmasını baskılayan bir faktör olan, *oosit-matürasyonunu inhibe edici faktör* salgılayarak ovumun mayozun profaz aşamasında, primordiyal halde kalmasını sağlar. Puberte sonrasında, ön hipofiz bezinin büyük miktarda FSH ve LH salgılamasıyla, her iki over bazı foliküllerle birlikte büyümeye başlar.

Folikül büyümesinde ilk aşama, ovumun genişleyerek çapının 2-3 kat artmasıdır. Bu aşamada bazı foliküllere yeni granüloza hücre tabakaları eklenerek büyüme devam eder; bu foliküller *primer folikül* olarak bilinir.

Antral ve Veziküler Foliküllerin Gelişmesi. Kadında, aylık cinsel döngüsünün ilk birkaç günü içinde ön hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH konsantrasyonu, hafif ya da orta derecede artar. FSH'daki artış LH'ya göre biraz daha fazla ve ondan birkaç gün önce meydana gelir. Bu hormonlar, özellikle FSH, her ay 6 ile 12 primer folikülün gelişmesine sebep olur. Hormonun ilk etkisi granüloza hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırmak ve granüloza hücre tabakasının artışına sebep olmaktır. Buna ek olarak, ovaryum interstisyel hücrelerinden kaynaklanan iğ hücreleri, granüloza hücrelerinin dış yüzeyinde tabakalar halinde toplanır ve *teka* adı verilen ikinci bir hücre kitlesi oluşturur. Teka iki alt tabakaya ayrılır. *Teka interna'da,* hücreler granüloza hücrelerine benzer şekilde epiteloid özelliktedir ve ek olarak steroit seks hormonlarını (östrojen ve progesteron) salgılama yeteneğine sahiptir. *Teka eksterna* olarak adlandırılan dış tabaka, ileri derecede damarlanmış bir bağ doku kapsülüne dönüşerek gelişen folikülün kapsülünü oluşturur.

Büyümenin erken proliferatif fazından sonra, granüloza hücre kitlesi, birkaç gün süreyle yüksek oranda östrojen konsantrasyonu içeren folikül sıvısı salgılar. Östrojen önemli bir kadın cinsiyet hormonudur (daha sonra tartışılacaktır). Bu sıvının birikimi **Şekil 82-5**'de görüldüğü gibi, granüloza hücre kitlesi içinde *antrum*'un ortaya çıkmasına yol açar.

Erken fazda primer folikülün antral folikül haline dönüşümü, tek başına FSH tarafından uyarılır. Daha sonra büyüme olayı büyük ölçüde hızlanır ve *veziküler folikül* adı verilen daha büyük foliküllerin oluşumuna yol açar. Hızlı büyümeye yol açan mekanizmalar şunlardır:

1. Folikül içine salgılanan östrojen granüloza hücrelerinde FSH reseptör sayısının artmasına neden olur. Bu da pozitif geri bildirim etki yaratarak granüloza hücrelerini FSH' ya karşı daha duyarlı hale getirir.
2. Hipofizer FSH ve östrojenler birlikte, granüloza hücrelerinin yüzeyinde, aynı zamanda LH reseptörlerinin işlevini artırır, böylece bu hücrelerde FSH uyarısına ek olarak, LH uyarısı da sağlanmış olur ve bu etki folikülün salgılama hızında daha da büyük bir artış meydana getirir.

3. Foliküldeп salgılanan östrojenin artmasına ilave olarak, ön hipofizden LH salgılanmasının da artması, birlikte foliküler teka hücrelerinin proliferasyonuna ve aynı zamanda da salgılarının artmasına yol açar.

Antral foliküller bir kez büyümeye başladıktan sonra, büyüme neredeyse patlayıcı bir tarzda gerçekleşir. Ovum da çap olarak üç dört kat büyüklüğe ulaşır. Böylece, başlangıca göre toplam çapta 10 kata varan ya da kütlede 1000 kata kadar ulaşan bir artma görülür. Folikülün genişlemesiyle ovum, folikülün bir kutbuna yerleşmiş olan granüloza hücre topluluğunda gömülü olarak kalır.

Her Ay Tek Bir Folikül Tamamen Olgunlaşırken Geri Kalanlar Atreziye Olur. Bir hafta ya da daha uzun süreli büyüme olayından sonra, ovülasyon öncesinde, foliküllerden biri daha fazla büyümeye başlar, geriye kalan 5-11 gelişmiş folikül küçülür. Bu olaya involusyon (atrezi olarak adlandırılan bir süreç) adı verilir ve bu foliküllerin *atretik* olduğu söylenir.

Gerilemenin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir, ancak aşağıdaki varsayımlar ileri sürülmektedir: Diğerlerine göre daha fazla gelişim gösteren folikülden fazla miktarda salgılanan östrojen hipotalamusa etki ederek ön hipofizden FSH salgılanmasını baskılar. Bu yolla daha az gelişmiş foliküllerin büyümesi engellenir. Bu nedenle, en büyük folikül intrensek pozitif geri bildirim etkileriyle büyümeye devam ederken, diğer foliküllerde büyüme durur; hatta bu foliküller involusyona uğrar.

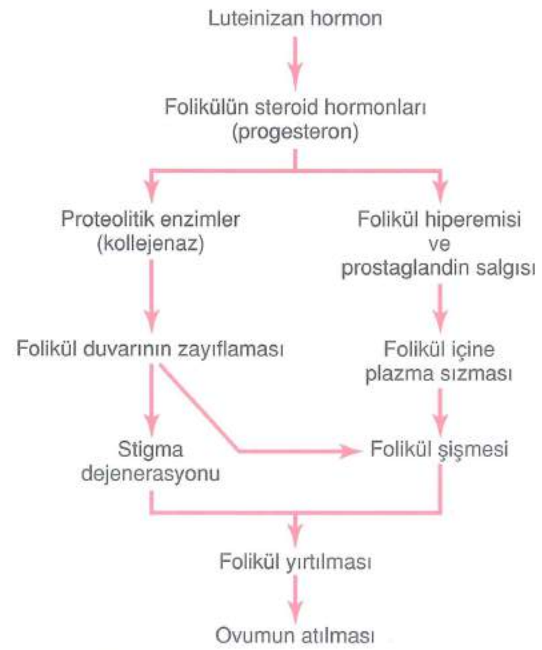
Atrezi süreci her ay ovülasyon için tek bir folikülün gelişmesine izin vermesi nedeniyle önemlidir; bu sayede genellikle her bir gebelikte birden fazla çocuğun oluşması önlenir. Ovülasyonun gerçekleşeceği zamanda sadece tek bir folikül 1-1,5 santimetre çapa ulaşarak *olgun folikül* adını alır.

Ovülasyon

Normal olarak 28 günlük cinsel döngüye sahip olan bir kadında, ovülasyon menstruasyon başlangıcından 14 gün sonra gerçekleşir. Ovülasyondan kısa bir süre önce, folikülün dış duvarı hızla dışa doğru kabarır, kapsülün merkezinde *stigma* adı verilen küçük bir alan meme başı gibi hafif bir çıkıntı yapar. Yarım saat kadar sonra folikül sıvısı, folikülün stigmasından sızmaya başlar. Yaklaşık iki dakika sonra stigmada geniş bir yırtık oluşur ve bu yırtık bir yandan daha vizkoz bir sıvının dışarı sızmasına neden olurken diğer yandan folikülün merkez bölgesinin dışarı doğru çıkmasına neden olur. Bu viskoz sıvı beraberinde *korona radyata* adı verilen, binlerce küçük granüloza hücreleriyle kuşatılmış ovumu taşır.

Ovülasyon için Lüteinizan Hormon Gereklidir. LH folikül büyümesinin son aşamasında ve ovülasyon için gereklidir. Bu hormon olmazsa FSH çok büyük miktarlarda olsa bile, folikül ovülasyon evresine kadar gelişemez.

Ovülasyondan yaklaşık 2 gün önce, (tam olarak anlaşılmayan nedenlerden dolayı fakat bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi), ön hipofiz bezinden LH salgılanma hızı belirgin şekilde artar ve ovülasyondan yaklaşık 16 saat önce, 6 ile 10 kat yükselerek büyük bir pik yapar. FSH da aynı süreç içinde yaklaşık iki ile üç kat artar. FSH ve LH, birlikte etki ederek ovülasyondan önce son birkaç gün içinde, folikülün hızla şişmesini sağlar. LH'nın ayrıca, granüloza ve teka hücrelerini progesteron salgılayan hücrelere dönüştüren spesifik etkileri vardır. Bu nedenle, ovülasyondan yaklaşık bir gün önce östrojen salgısı azalırken progesteron salgılanması artar.



Şekil 82-6. Ovülasyon mekanizmasının şeması.

Bu ortamda (1) folikül hızla büyür, (2) uzun süren aşırı östrojen salgılanma evresinden sonra, östrojen salgısı azalır ve (3) progesteron salgısının başlamasıyla ovülasyon gerçekleşir. Ovülasyon öncesi ilk evrede görülen hızlı LH artışı gerçekleşmezse, ovülasyon meydana gelmez.

Ovülasyonun Başlaması. Şekil 82-6, ovülasyonun başlaması için ön hipofiz bezinden yüksek miktarda LH salgılanmasının rolünü gösteren bir şemadır. LH progesteron içeren folikküldeki steroit hormonların hızla salgılanmasına yol açar. Birkaç saat içinde ovülasyon için gerekli iki olay gelişir:

1. *Teka eksterna* (folikülün kapsülü) lizozomlardan proteolitik enzimleri salgılamaya başlar. Bu enzimler kapsül duvarının çözülmesine ve duvarın zayıflamasına neden olur. Böylece tüm folikül daha fazla şişer ve stigma dejenere olur.
2. Aynı anda, folikül duvarında hızla yeni kan damarları oluşurken foliküler dokularda prostaglandinler (vazodilatasyon yaratan lokal hormonlar) salgılanır.

Bu iki etki, folikül içine plazma transüdasyonuna neden olarak folikülün şişmesine katkı sağlar. Sonunda

folikülün şişmesi ve aynı zamanda stigmanın dejenerasyonu, folikülün yırtılmasına ve ovumun dışarı atılmasına yol açar.

KORPUS LUTEUM—OVARYUM DÖNGÜSÜNÜN "LUTEAL" EVRESİ

Foliküden yumurtanın atılmasını izleyen ilk birkaç saat içinde, geride kalan granüloza ve teka interna hücreleri hızla *lutein hücrelerine* dönüşür. Oluşan lutein hücrelerinin çapları iki kat ya da daha fazla genişlerken içlerine dolan lipit çökelmeleri nedeniyle de sarımsı bir renk kazanır. Bu süreç *luteinizasyon* olarak adlandırılırken, toplam hücre kitlesine de *korpus luteum* denir. Bu süreçte korpus luteumu besleyecek damarsal bir yapının da gelişimi gerçekleşir. Bu süreç **Şekil 82-5** de gösterilmiştir.

Korpus luteumda *granüloza hücreleri* çok yoğun olarak düz endoplazmik retikuluma sahiptir. Bu yapılar büyük miktarlarda kadın cinsiyet hormonları; progesteron ve östrojen'i oluşturur (luteal fazda progesteron östrojenden daha fazla oluşur). *Teka hücreleri*, kadın cinsiyet hormonlarından çok, *androstenedion* ve *testosteron* gibi androjenleri oluşturur. Ancak, bu hormonların çoğu granüloza hücrelerindeki *aromataz* enzimi tarafından kadınlık hormonları olan östrojenlere dönüştürülür.

Ovülasyondan sonraki gelişme evresinin yedi-sekizinci günlerinde korpus luteum çapı 1,5 santimetreye ulaşır. Bu aşamadan sonra korpus luteum gerilemeye başlar. Gerilemenin sonunda salgı işlevi yanında sarımsı rengini ve lipit özelliğini de yitiren korpus luteum, ovülasyondan yaklaşık 12 gün sonra *korpus albikans'a* dönüşür. Bunu takip eden bir kaç hafta içinde korpus albikansın yerini bağ dokusu alır ve aylar içinde de absorbe olarak kaybolur.

Luteinizan Hormonun Luteinleştirici İşlevi. Granüloza ve teka interna hücrelerinin lutein hücrelerine dönüşümü, başlıca ön hipofiz bezinden salgılanan LH'ya bağımlıdır. Gerçekte LH'nın bu özelliğine *"sarı renk verme"* özelliği nedeniyle *"luteinleştirici"* adı verilmiştir. Luteinizasyon aynı zamanda ovumun foliküden atılmasına bağlıdır. Ovülasyonun sonuna kadar luteinizasyonu denetleyen bir başka faktör, folikül sıvısında bulunan, henüz tanımlanmamış *luteinizasyonu inhibe edici faktör* adı verilen lokal bir hormondur.

Korpus Luteumdan Salgılama: Luteinizan Hormonun Diğer İşlevi. Korpus luteum, büyük miktarlarda *progesteron* ve *östrojen* salgılayan, salgı kapasitesi çok yüksek olan bir organdır. LH (özellikle ovülasyon döneminde salgılanan) öncelikle granüloza ve teka hücrelerinde luteinizasyona neden olur. Yeni oluşan lutein hücrelerinin şu sıraya göre programlandığı görülmektedir: (1) proliferasyon, (2) genişleme, (3) salgılama ve bunu izleyen (4) dejenerasyon. Bu olay yaklaşık 12 günde meydana gelir. Bölüm 83'de gebelikle ilgili olarak göreceğimiz gibi, LH ile hemen hemen aynı özelliklere sahip bir başka hormon, plasentadan salgılanan *koryonik gonadotropin*'dir. Bu hormon genellikle gebeliğin en az ilk 2 ile 4 ayı boyunca korpus luteumun varlığının sürdürülmesini sağlar.

Korpus Luteumun Gerilemesi ve Yeni Bir Ovaryum Döngüsünün Başlaması. Ovaryum döngüsünün luteal fazında, korpus luteumdan salgılanan öncelikle östrojen ve ikinci derecede önemli olarak progesteron, ön hipofiz bezi üzerinde kuvvetli geri bildirim etkisi yaratarak, FSH ve LH'nın düşük oranda salgılanmasına neden olur.

Ayrıca, luteal hücreler küçük miktarlarda da olsa *inhibin* hormonu salgılar. Bu hormon erkek testisindeki Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibinle aynı etkiye sahiptir. İnhibin ön hipofiz bezinden özellikle FSH salgılanmasını baskılar. FSH ve LH'nın kanda düşük konsantrasyonlara inmesi ve sonunda bu hormonların yok olması, korpus luteumun tamamen dejenere olmasına sebep olur. Bu sürece korpus luteumun *involusyonu* adı verilir.

İnvolusyonun son evresi, menstruasyonun başlamasından 2 gün önce, korpus luteumun oluşumunun tam 12. yani normal cinsel döngünün yaklaşık 26. gününde meydana gelir. Aynı süreçte, korpus luteumdan östrojen, progesteron ve inhibin salgılanması ani olarak durur. Böylece ön hipofiz bezi üzerindeki baskılayıcı geri bildirim etki ortadan kalkar ve ön hipofizden tekrar giderek artan düzeylerde FSH ve LH salgılanmaya başlar. FSH ve LH yeni bir ovaryum döngüsü başlatmak üzere yeni foliküllerin büyümesini başlatır. Bu dönemde, progesteron ve östrojen salgılanmasının yetersizliği daha sonra açıklanacağı gibi uterusta menstruasyona yol açar.

ÖZET

Yaklaşık her 28 günde bir, ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlar, overlerde yaklaşık 8 ile 12 yeni folikülün gelişimini başlatır. Sonuçta, bu foliküllerden bir tanesi "olgunlaşır" ve döngünün 14. gününde ovülasyon gerçekleşir. Foliküllerin gelişmesi sırasında esas olarak, östrojen salgılanır.

Ovülasyondan sonra, folikülün salgı yapan hücreleri korpus luteum haline dönüşür. Bu hücreler, büyük miktarlarda, temel kadınlık hormonları olan progesteron ve östrojen salgılar. İki hafta sonra korpus luteum dejenere olur ve bunun sonucu olarak ovaryum hormonları olan östrojen ve progesteron büyük ölçüde azalır ve menstruasyon başlar. Bunu, yeni bir ovaryum döngüsü izler.

OVARYUM HORMONLARININ İŞLEVLERİ-ÖSTRADİYOL VE PROGESTERON

Ovaryum cinsiyet hormonlarının iki tipi, *östrojenler* ve *progestinler*'dir. Östrojenlerin en önemlisi *östradiyol* ve progestinin en önemlisi *progesteron*'dur. Östrojenler başlıca, vücutta kadının sekonder cinsiyet karakterlerini veren özgül hücrelerin çoğalma ve büyümesini sağlar.

Progestinlerin işlevi esas olarak gebelik için uterusu ve laktasyon için memeleri hazırlamaktır.

CİNSİYET HORMONLARININ KİMYASI

Östrojenler. *Gebe olmayan* normal bir kadında, östrojenler büyük miktarlarda overlerden, çok küçük miktarlarda da adrenal korteksten salgılanır. *Gebelik* süresince Bölüm 83'de tartışıldığı gibi, östrojenler aynı zamanda çok büyük miktarlarda plasentadan da salgılanır.

Kadının plazmasında belirgin miktarlarda sadece üç tip östrojen bulunur: Bunlar, β-östradiyol, östron ve *östriyol*'dür. Bu hormonların formülleri **Şekil 82-7**'de görülmektedir. Overlerden salgılanan en önemli östrojen β-östradiyol'dür. Overlerden küçük miktarlarda östron da salgılanır. Ancak östronun çoğu, periferik dokularda adrenal korteks ve ovaryum teka hücrelerinden salgılanan androjenlerden oluşturulur. Östriyol zayıf bir östrojendir ve hem östradiyol hem de östrondan üretilen oksidatif bir üründür. Bu dönüşüm esas olarak karaciğerde gerçekleşmektedir.

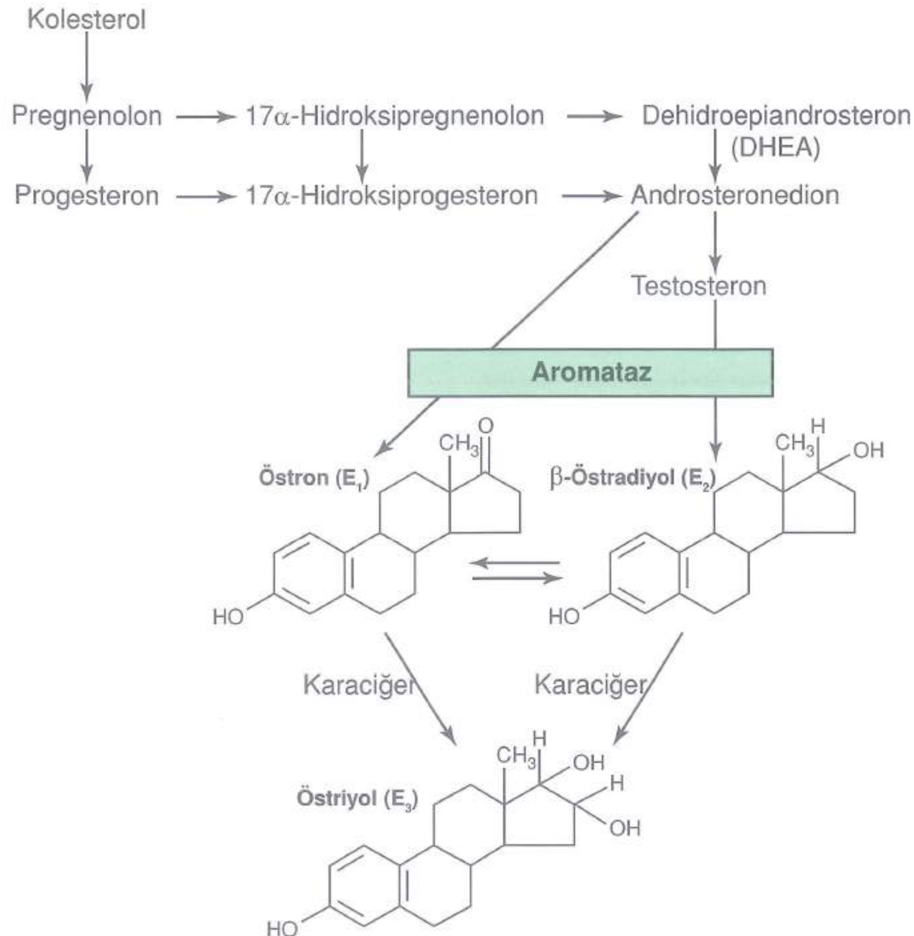
β-östradiyolün östrojenik kuvveti östrona göre 12 kat, östriyole göre 80 kat daha fazladır. Bu göreceli üstünlük, genellikle β-östradiyolün östrojenik etkisinin diğer iki hormonun birlikte etkisine oranla kat kat yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, β-östrodiyol en önemli östrojen olarak kabul edilmektedir. Ancak östronun östrojenik etkisi de küçümsenmemelidir.

Progestinler. Progestinler içinde en önemli olanı progesterondur. Bununla beraber, küçük miktarlarda bulunan bir başka progestin, 17-α-hidroksiprogesteron, progesteronla birlikte salgılanır ve temelde onunla aynı etkiye sahiptir. Yine de pratik olarak, progesteron tek önemli progestin olarak kabul edilmektedir.

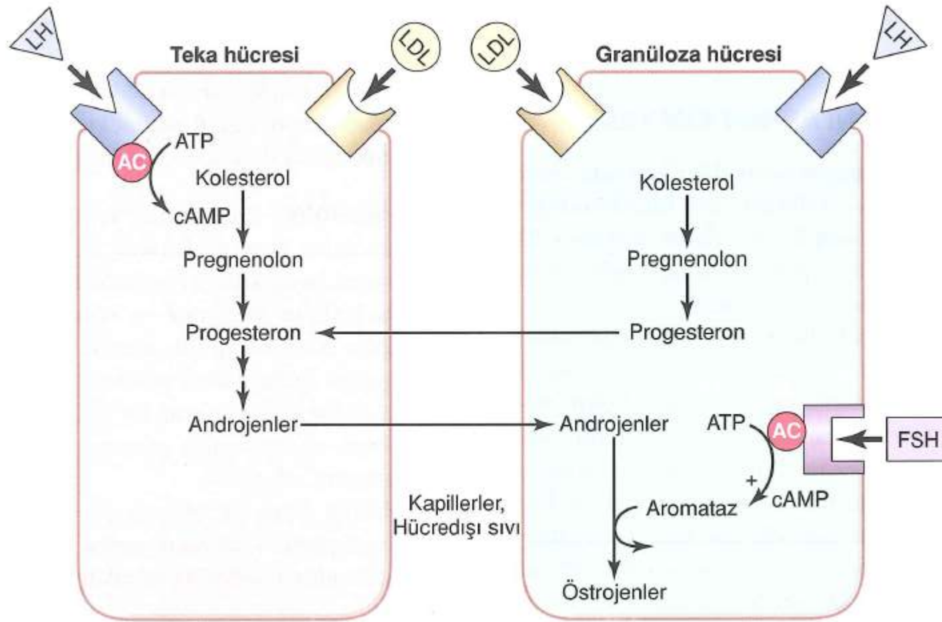
Normal gebe olmayan bir kadında, progesteron her bir ovaryum döngüsünün yalnızca ikinci yarısında, korpus luteumdan salgılanır.

Bölüm 83'de görüleceği gibi, gebelik sırasında, özellikle gebeliğin 4. ayından sonra, progesteron büyük miktarlarda plasentadan da salgılanır.

Östrojen ve Progestinlerin Sentezi. Şekil 82-7'de kimyasal formülleri gösterilen östrojenler ve progesteronun tümü steroit yapıdadır. Bu hormonlar başlıca, kandan alınan kolesterolden ve aynı zamanda küçük miktarlarda



Şekil 82-7. Temel kadın cinsiyet hormonlarının sentezi. Progesteronun da dahil olduğu öncü hormonların kimyasal yapıları Şekil 78-2'de gösterilmiştir.



Şekil 82-8. Östrojen üretiminde foliküler teka ve gronüloza hücrelerinin etkileşimi. Teka hücresinde luteinizan hormon (LH) etkisi altında androjen üretilir. Üretilen androjen granüloza hücresine difüze olur. Olgun foliküllerde, folikül uyarıcı hormon (FSH) granüloza hücresinde androjenleri östrojenlere çeviren aromataz aktivitesini uyarır. AC, adenilat siklaz; ATP, adenozin trifosfat; cAMP, siklik adenozin monofosfat; LDL, düşük-dansiteli lipoproteinler.

da uygun steroit çekirdeği oluşturmak için birleşebilen çok yönlü bir molekül olan asetil koenzim-A'dan, overlerde sentezlenir.

Sentez aşamasında, çoğunlukla progesteron ve androjenler (testosteron ve androstenedion) ilk olarak sentezlenir. Sonra, bu iki hormon overlerden salgılanmadan önce, androjenlerin tümü ve progesteronun büyük bir kısmı, ovaryum döngüsünün foliküler fazı sırasında, granüloza hücrelerindeki aromataz enzimi tarafından östrojenlere dönüştürülür. Teka hücrelerinde aromataz enzimi bulunmadığından, teka hücreleri androjenleri östrojenlere dönüştüremez. Buna rağmen, androjenler teka hücrelerinden komşu granüloza hücrelerine difüze olur. Granüloza hücrelerine difüze olan androjenler, FSH tarafından uyarılan aromataz aracılığı ile östrojene dönüştürülür (**Şekil 82-8**).

Döngünün luteal fazı sırasında, dönüştürülmek üzere oluşan çok fazla miktardaki progesteron aynı zamanda kandaki yüksek progesteron düzeyinden sorumludur. Kadında overlerden plazmaya salgılanan testosteron miktarı, erkekte testislerden plazmaya salgılanan miktarın 1/15'i kadardır.

Östrojen ve Progesteron Kanda Plazma Proteinlerine Bağlanarak Taşınır. Östrojen ve progesteron kanda başlıca plazma albumini ve spesifik östrojen ve progesteron bağlayıcı globulinler ile taşınır. Bu hormonlar ve plazma proteinleri arasındaki bağlanma son derece zayıftır. Bu nedenle 30 dakika ya da daha fazla bir süreç içinde hızla dokulara bırakılır.

Östrojen Yıkımında Karaciğerin İşlevleri. Karaciğer östrojenleri, glukuronidler ve sülfatlar halinde bağlar. Bağlı ürünlerin beşte biri safra ile geri kalanın çoğu idrarla atılır. Bunun yanında karaciğer güçlü etkiye sahip östrojenler olan östradiyol ve östronu tümüyle etkisiz östrojen olan östriyole dönüştürür. Bu nedenle, karaciğer işlevlerinin zayıflaması halinde vücutta östrojen aktivitesi *artarak* bazen *hiperöstronizme* yol açar.

Progesteronun Akıbeti. Progesteronun hemen hepsi, salgılandıktan sonra birkaç dakika içinde tümüyle, progesteron etkisi olmayan diğer steroidlere yıkılır. Östrojenlerde olduğu gibi, karaciğer özellikle bu metabolik yıkım için önemlidir.

Progesteronun en önemli son yıkım ürünü *pregnanediyol*'dür. Orjinal progesteronun yaklaşık %10'u bu şekilde idrarla atılır. Bu nedenle, vücutta progesteronun oluşum hızı, vücuttan atılım hızına göre tayin edilebilir.

ÖSTROJENLERİN İŞLEVLERİ - BİRİNCİL VE İKİNCİL KADIN CİNSİYET ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Östrojenlerin başlıca fonksiyonu, cinsel organlarda ve üremeyle ilgili diğer dokularda hücresel çoğalmayı ve büyümeyi sağlamaktır.

Östrojenlerin Uterus ve Kadın Cinsiyet Organlarına Etkisi. Östrojenler çocukluk döneminde çok az miktarlarda salgılanır; ergenlikte ise salgılanan miktar hipofiz gonadotropik hormonların etkisi altında 20 kat, hatta daha fazla artış gösterir. Bu sırada, kadının cinsel organları çocukluk görüntüsünden erişkininkine dönüşür. Overler, fallop tüpleri, uterus ve vajinanın boyutları birkaç kat artar. Aynı zamanda, mons pubis ve labya majorda yağ birikmesi ve labya minör'ün genişlemesiyle, dış genital organlar büyür.

Buna ek olarak, östrojenler vajina epitelini kübik şekilden, çok katlı epitel şekline dönüştürerek, puberte öncesine göre travma ve enfeksiyonlara karşı daha dirençli hale getirir. Çocuklarda vajinal enfeksiyonlar çoğu zaman, östrojen verilerek vajinal epitel direncinin artırılması yoluyla tedavi edilebilir.

Ergenliğin ilk birkaç yılı içinde, uterusun boyutları iki veya üç kat artma gösterir. Boyut artışından daha da önemlisi, östrojenlerin etkisi altında endometriyumda meydana gelen değişimlerdir. Östrojenler endometriyal stromada belirgin çoğalmaya ve implante olan ovumun beslenmesine yardımcı olacak olan endometriyal bezlerde gelişmeye yol açar. Bu etkiler, endometriyal döngüyle ilgili ileriki bölümde tartışılacaktır.

Östrojenlerin Fallop Tüplerine Etkisi. Östrojenler, fallop tüplerindeki mukoza tabakalarına, uterus endometriyumuna benzer şekilde etki yapar. Bez dokularının çoğalmasına ve daha da önemlisi, fallop tüplerinin iç tabakasındaki silyer epitel hücrelerinin sayısının artmasına yol açar. Ayrıca silya aktivitesini önemli ölçüde arttırır. Bu silyalar uterusa doğru yönelir ve döllenmiş yumurtanın aynı yönde hareketini kolaylaştırır.

Östrojenlerin Memelere Etkisi. Kadın ve erkekte primordiyal memeler tamamen benzer yapıdadır. Nitekim, uygun hormonların etkisi altında, erkek memesi yaşamın en az ilk yirmi yıllık döneminde, kadın memesi gibi gelişerek süt verebilecek hale gelebilir.

Östrojenler (1) memelerde stromal dokularının gelişimine, (2) kanal sisteminin yaygınlaşmasına ve büyümesine (3) memelerde yağ birikmesine neden olur. Memenin lobül ve alveollerinin gelişiminde sadece östrojenin etkisi oldukça azdır. Bu yapıların büyüme ve fonksiyonu, esas olarak progesteron ve prolaktin desteği ile sağlanmaktadır.

Özetle, östrojen meme dokusunda büyümeyi ve süt oluşumunu sağlayan yapıların gelişimini başlatır. Erişkin kadın memesinin dış görünümünden ve karakteristik gelişiminden sorumludur. Ancak, bezlerin süt veren organlara dönüşümünü tam olarak sağlayamaz.

Östrojenlerin İskelet Üzerine Etkisi. Östrojenler kemiklerde osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik gelişimini uyarır. Bölüm 80'de tartışıldığı gibi bu etkinin bir kısmı *osteoprotegerinin* stimülasyonuna bağlıdır. Osteoprotegerin aynı zamanda kemik yıkımını inhibe eden bir sitokin olan *osteoklastogenez inhibitör faktör* olarak da adlandırılır.

Ergenlikte, kadınların üreme çağına girmesiyle birlikte birkaç yıl boyunca boyca uzama hızlanır. Ancak, östrojenlerin iskelet büyümesi üzerine bir başka etkisi; uzun kemiklerin gövdesi ile epifizlerin birleştirilmesine yol açmasıdır. Kadında östrojenin bu etkisi, erkekte testosteronun benzer etkisinden çok daha güçlüdür. Bu nedenle, kadında büyüme, erkekteki büyümeden birkaç yıl önce durur. Östrojenden yoksun, önükoid kadınlarda epifizler erken kapanmadığı için, bunların boyları normal erişkin kadına göre fazla uzar.

İleri Yaşlarda Östrojen Eksikliği Nedeniyle Kemik Osteoporozu. Menopoz sonrasında, overlerden hemen hemen hiç östrojen salgılanmaz. Östrojen eksikliği (1) kemiklerde osteoklastik aktivitenin artmasına, (2) kemik matriksin zayıflamasına ve (3) kemikte kalsiyum ve fosfat depolarının azalmasına yol açar. Bazı kadınlarda bu etki, son derece ciddi boyutlardadır ve Bölüm 80'de açıklandığı gibi *osteoporoz* ile sonuçlanır. Bu olay, kemikleri çok zayıflatarak kırıklara, özellikle omurga kırıklarına yol açar. Bu nedenle, post-menopozal dönemde birçok kadın, osteoporotik etkileri önlemek için koruyucu olarak östrojenle tedavi edilir.

Östrojenler Protein Depolarını Arttırır. Östrojenler toplam vücut proteininde hafifçe artışa neden olur. Östrojen verildiğinde, azot dengesinin hafifçe pozitif tarafa kayması bunun kanıtıdır. Bu etki esas olarak cinsiyet organları, kemikler ve vücudun daha birçok dokusunda örstojenin büyümeyi hızlandırıcı etkisinden kaynaklanır. Testosteronun protein depolanmasına etkisi, çok daha yaygındır ve çoğu kez östrojenin neden olduğu etkiden çok daha güçlüdür.

Östrojenler Metabolizmayı ve Yağ Depolanmasını Arttırır. Östrojenler metabolik hızı hafif de olsa arttırır. Ancak bu artış, erkek cinsiyet hormonu testosteronun etkisine göre 1/3 oranındadır. Östrojenler ayrıca deri altı dokusunda yağ birikimini de arttırır. Sonuçta kadının bedeninde vücut yağ yüzdesi, protein oranı daha yüksek olan erkek bedenine oranla büyük ölçüde daha yüksektir. Meme ve derialtı dokularında yağ birikiminin yanı sıra, östrojenler kalçalara ve üst bacaklara da yağ toplanmasına, böylece tipik kadınsı görüntünün oluşmasına yol açar.

Östrojen Kıl Dağılımı Üzerinde Küçük Bir Etki Yapar. Östrojenler kıl dağılımını büyük ölçüde etkilemez. Ancak, ergenlik sonrasında pubis ve aksilla bölgesinde kıllar

çoğalmaya başlar. Bu olayın başlıca sorumlusu, ergenlik sonrasında kadın adrenal bezinden fazla miktarda androjen salgılanmasıdır.

Östrojenlerin Deri Üzerine Etkisi. Östrojenler derinin yumuşak ve genellikle düzgün olmasını sağlar. Buna rağmen kadının cildi, çocuk veya kastre kadından daha kalındır. Ayrıca, östrojenler derinin normale göre, daha çok damarlanmasına neden olurlar. Bu durum, çoğu kez yüksek deri ısısıyla bağlantılıdır ve derinin kesilmesi erkeğe göre daha fazla kanamaya yol açmaktadır.

Östrojenlerin Elektrolit Dengesi Üzerine Etkisi. Östrojenik hormonların kimyasal yapılarının adrenokortikal hormonlara benzerliğine işaret edilmişti. Östrojenler, aldosteron ve diğer adrenokortikal hormonlar gibi, böbrek tübüllerinde sodyum ve su tutulmasına neden olur. Östrojenlerin bu etkisi normalde hafiftir ve nadiren önemlidir. Bölüm 83'de tartışıldığı gibi, gebelik sırasında plasenta tarafından östrojenin çok fazla oluşturulması vücut sıvı tutulmasına katkıda bulunabilir.

PROGESTERONUN İŞLEVLERİ

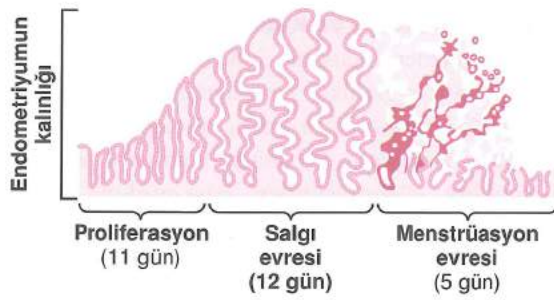
Progesteron Uterusta Salgı Değişimlerini Düzenler. Progesteronun en önemli işlevi, aylık cinsel döngünün ikinci yarısında *uterus endometriyumunda sekresyonla ilgili değişimleri* başlatmaktır. Bu yolla uterusu, döllenmiş yumurtanın implantasyonuna hazırlar. Bu işlev ileride uterusun endometriyal döngüsü ile ilgili olarak ele alınacaktır.

Progesteron, endometriyum üzerindeki bu etkiye ek olarak, uterus kasılmalarının şiddetini ve sıklığını azaltır. Böylece implante ovumun atılmasını önlemeye yardımcı olur.

Progesteronun Fallop Tüpleri Üzerine Etkisi. Progesteron aynı zamanda, fallop tüplerini döşeyen mukozada, salgı artmasına katkıda bulunur. Bu sıvı, döllenmeden sonra bölünmeler geçirerek implantasyondan önce fallop tüpünde ilerleyen ovumun beslenmesi için gereklidir.

Progesteron Meme Gelişimini Düzenler. Progesteron memelerde lobül ve alveol gelişimini sağlar. Böylece alveol hücreleri çoğalıp büyür ve salgılayıcı nitelik kazanır. Bununla beraber, progesteron alveollerden süt salgılanmasına neden olmaz. Süt, Bölüm 83'de tartışılacağı gibi, sadece ön hipofizden salgılanan prolaktin tarafından uyarılmış durumdaki memeden salgılanır.

Progesteron, aynı zamanda memelerin büyümesine de neden olur. Bu büyüme kısmen lobül ve alveollerin salgılama işlevinin artmasından, kısmen de doku sıvısının artışından kaynaklanır.



Şekil 82-9. Kadının aylık cinsel döngüsü sırasında endometriyumun büyüme ve menstrasyon evreleri.

AYLIK ENDOMETRİYAL DÖNGÜ VE MENSTRUASYON

Overlerde östrojen ve progesteronun her ay döngüsel salgılanması ile ilgili olarak bir endometriyal döngü gelişir. Bu döngü sırasıyla: (1) uterus endometriyumunun proliferasyonu; (2) endometriyumda salgı değişimlerinin gelişimi; ve (3) menstruasyon olarak bilinen endometriyumun deskuamasyonu (dökülme) aşamalarını kapsar. Endometriyal döngünün çeşitli evreleri **Şekil 82-9**'da gösterilmektedir.

Endometriyal Döngünün Ovülasyon Öncesi Proliferatif (Östrojen) Evresi. Her ay döngünün başlangıcında, endometriyumun büyük bir kısmı menstruasyon ile dökülür. Menstruasyondan sonra, geriye yalnızca çok ince bir endometriyal stroma ve endometriyum bezlerinin ve kriptalarının derin tabakalarına yerleşen epitel hücreleri kalır. Aylık ovaryum döngüsünün ilk döneminde overlerden salgılanan yüksek miktarda östrojenlerin etkisi altında, stromal ve epitelyal hücreler hızla prolifere olur. Menstruasyon başlangıcından sonra, 4 ile 7 gün içinde endometriyal yüzey yeniden epitelize olur.

Daha sonra, ovülasyon öncesindeki bir buçuk hafta içinde, endometriyumun kalınlığı artar, stromal hücreler sayıca çoğalır, endometriyum bezleri giderek büyür ve endometriyumda yeni kan damarları oluşur. Ovülasyon anında, endometriyumun kalınlığı 3 ile 5 mm arasındadır.

Özellikle servikal bölgedeki endometriyum bezleri, ipliksi, ince bir mukus salgılar. Mukus iplikleri servikal kanal boyunca uzanarak, vajinadan uterusa doğru sperm hareketini kolaylaştıracak uygun bir yatak oluşturur.

Endometriyal Döngünün Ovülasyon Sonrası Salgı (Progestasyonal) Evresi. Aylık döngünün ovülasyondan sonraki ikinci yarısında, ovülasyon meydana geldikten sonra korpus luteumdan büyük miktarda östrojen ve progesteron salgılanır. Östrojenler bu evrede endometriyumu bir miktar daha hücresel çoğalmaya sokar. Oysa progesteron endometriyumda belirgin bir şişmeye ve salgı

artmasına neden olur. Bezlerde kıvrımlar artar, glandüler epitel hücrelerinde salgı maddelerinin fazlası birikir. Stroma hücrelerinin sitoplazmaları artarken lipit ve glikojen depoları da çoğalır. Kan damarlarının kıvrımlarının artması ile endometriyumun beslenmesi ve dolayısıyla salgı aktivitesi gelişir. Salgılama evresinin doruğunda, ovülasyondan yaklaşık bir hafta sonra endometriyumun kalınlığı 5-6 mm olur.

Bütün bu endometriyal değişimlerin hedefi, aylık döngünün son yarısında *döllenmiş* olan ovumun uygun koşullarda implantasyonunu sağlamak için, bol miktarda besin içeren bol salgı yapan endometriyumu hazırlamaktır. Döllenmiş ovumun fallop tübünden uterus boşluğuna girmesi için gereken zaman ile (ovülasyondan 3-4 gün sonra meydana gelir) ovumun implantasyonuna kadar geçen sürede (ovülasyondan 7-9 gün sonra), "uterus sütü" adı verilen uterus salgısı, ovumun ilk bölünme evresi için gerekli besini sağlar. Ovum bir kez endometriyuma implante olduktan sonra, implante ovumun (blastosist evresi) yüzeyindeki trofoblastik hücreler endometriyumu sindirip, endometriyumda depolanan maddeleri emer. Böylece ilk implante embriyoya yüksek miktarda besin sağlarlar.

Menstruasyon. Aylık döngünün sonlanmasından yaklaşık 2 gün önce, ovum döllenmemişse korpus luteum birden bire küçülür ve ovaryum hormonlarının (östrojen ve progesteron) salgılanması **Şekil 82-4**'de gösterildiği gibi hızla azalır. Bunu takiben menstruasyon meydana gelir.

Menstruasyon, aylık ovaryum döngüsünün sonunda östrojenlerin ve progesteronun özellikle de progesteronun azalması nedeniyle ortaya çıkar. İlk etki, endometriyal hücrelerin bu iki hormon tarafından uyarılmasının azalmasıdır. Bunun ardından, endometriyum hızla geriler (involusyon) ve mevcut kalınlığının yaklaşık %65'ini kaybeder. Sonra menstruasyonun başlangıcını takip eden 24 saat içinde endometriyumun mukoza tabakalarına uzanan kıvrımlı kan damarları kasılır (vazospazm). Bu muhtemelen, involusyon sırasında bol miktarda salgılanan prostaglandinlerin damar daraltıcı etkisine bağlıdır.

Vazospazm, endometriyumun beslenmesinde azalma ve hormonal uyarının kaybı, endometriyumda özellikle kan damarlarında nekroz başlatır. Sonuçta endometriyumun vasküler tabakasına kan sızmaya başlar ve kanamalı alanlar 24–36 saat içinde hızla genişler. Endometriyumun nekrotik dış tabakaları, giderek menstruasyonun başlangıcından sonra yaklaşık 48 saat içinde hemorajik bölgelerle uterustan ayrılır ve endometriyumun bütün yüzeysel tabakaları tamamen dökülür. Uterus boşluğundaki dökülmüş doku kitlesi, kan ve prostaglandinlerin kasıcı etkisi veya dökülmede etkili diğer maddeler birlikte etki ederek, uterus kasılmalarını başlatır ve uterus içeriğinin atılmasına neden olur.

Normal menstruasyon süresince, 40 ml kan ve buna ilave olarak 35 ml seröz sıvı kaybedilir. Menstrual sıvı normalde pıhtılaşmaz. Çünkü nekrotik endometriyal döküntü ile birlikte *fibrinolizin* salgılanır. Eğer, uterus yüzeyindeki kanama şiddetliyse, fibrinolizin miktarı pıhtılaşmanın engellenmesinde yeterli olmayabilir. Menstruasyon sürecinde pıhtının varlığı, genellikle uterus hastalığının klinik kanıtı olarak kabul edilir.

Menstruasyondan 4–7 gün sonra, kan kaybı durur, çünkü bu süreç içinde endometriyum yeniden epitelize olur.

Menstruasyon Sürecinde Lökore. Menstruasyon sırasında nekrotik materyal ve kanla birlikte büyük miktarda lökosit de vücuttan atılır. Büyük bir olasılıkla, lökositlerin bu akışına endometriyum nekrozu sırasında açığa çıkan bazı maddeler sebep olur. Menstruasyon sırasında lökosit ve muhtemel diğer faktörlerin sonucu olarak, endometriyum yüzeyi tamamen çıplak olsa da, uterus enfeksiyonlara karşı yüksek bir dirence sahiptir. Enfeksiyonlara karşı olan bu direnç yüksek bir koruyucu etki oluşturur.

KADINDA AYLIK RİTMİN DÜZENLENMESİ—OVARYUM HORMONLARI VE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ HORMONLARININ ETKİLEŞİMLERİ

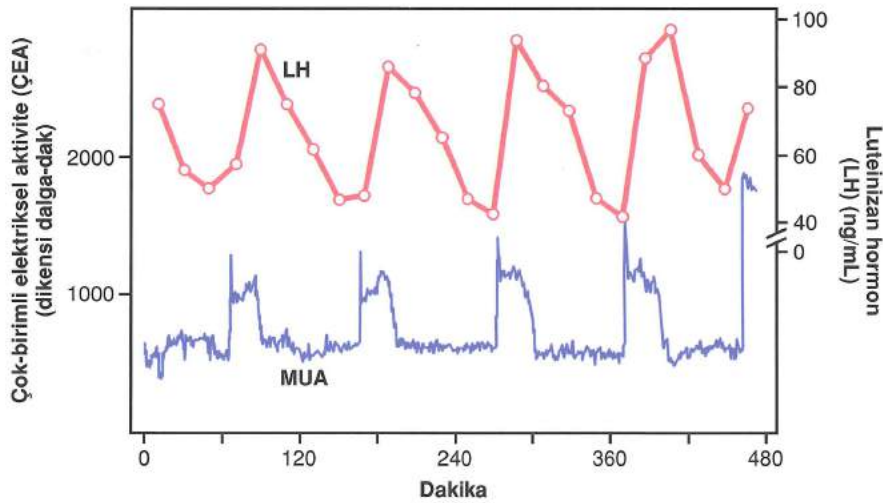
Kadında cinsel döngü sırasında görülen başlıca değişmeleri inceledikten sonra, bu döngüsel değişimlere yol açan temel ritmik mekanizmaları açıklamaya çalışalım.

HİPOTALAMUSTAN SALGILANAN GNRH, ÖN HİPOFİZ BEZİNDEN LH VE FSH SALGILANMASINA NEDEN OLUR

Bölüm 75'de işaret edildiği gibi, ön hipofiz hormonlarının çoğu hipotolamustan salgılanan "serbestleştirici hormonlar" tarafından kontrol edilirler. Bu hormonlar ön hipofize, hipotalamus-hipofiz portal sistemi yoluyla taşınır. Gonadotropinlerin salgılanmasında, tek bir serbestleştirici hormon, GnRH önemlidir. Bu hormon saflaştırılmış ve aşağıdaki formülde görüldüğü gibi bir dekapeptit olduğu belirlenmiştir.


Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2

Hipotalamusta Aralıklı Olarak Meydana Gelen Pulsatil GnRH Salgısı, Ön Hipofiz Bezinden Pulsatil LH Salgısını Uyarır. Hipotalamusun GnRH salgısı sürekli değildir. Salgı, her 1-2 saatte bir gerçekleşir ve 5-25 dakika süreyle devam eder. **Şekil 82-10**'da yer alan



Şekil 82-10. *Üst eğri*: Pentobarbital anestezisi altında overleri çıkarılmış rhesus maymununda periferik dolaşımda luteinizan hormonun (*LH*) pulsatil değişimleri. *Alt eğri*: Medyobazal hipotalamusta dakika dakika kayıtları yapılan çok-birimli elektriksel aktivite (ÇEA) değişimleri *(Wilson RC. Kesner JS. Kaufman JM.'den, Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39.256, 1984)*

alttaki eğri, hipotalamustan GnRH'nın pulsatil çıkışına neden olan elektiriksel pulsatil sinyalleri gösterir.

İlginçtir ki, GnRH sürekli uygulandığında ön hipofiz bezinin FSH ve LH salgılatma özelliği kaybolur. Buna bağlı olarak, bilinmeyen nedenlerle GnRH salgılanmasının pulsatil özelliği, hormonun fonksiyonel olması açısından temeldir.

GnRH'nın pulsatil salgısı, aynı zamanda LH'ın da her 90 dakikada bir aralıklı olarak salgılanmasına neden olur. Bu **Şekil 82-10**'da üst eğride gösterilmiştir.

GnRH Salgılayan Hipotalamik Merkezler. GnRH'nın pulsatil salgılanması hipotalamusun medyobazal bölgesinde, özellikle arkuat çekirdeklerde, nöronal uyarı sonucu gerçekleşir. Bu nedenle, arkuat çekirdeklerin kadındaki cinsel aktivitelerin pek çoğunu kontrol ettiği belirtilmektedir. Bunun yanında, anteriyor hipotalamusun preoptik bölgesinde yerleşmiş nöronlardan da, orta düzeyde GnRH'nın salgılandığı saptanmıştır. Üst beynin "limbik" sistemindeki çoklu nöronal merkezlerden (psişik kontrol sistemi) arkuat çekirdeğe gelen sinyaller, GnRH'nın salgılanma miktarı ve salgı frekansını düzenler. Psişik faktörlere bağlı olarak kadın cinsel işlevlerinin nasıl değişime uğradığı bu yolla kısmen açıklanabilir.

LH VE FSH SALGILANMASINDAKİ AZALMADA, ÖSTROJEN VE PROGESTERONUN NEGATİF GERİ BİLDİRİM ETKİLERİ

Östrojenin küçük miktarlarının, hem FSH hem de LH oluşumunu inhibe eden güçlü bir etkisi vardır. Ayrıca, progesteron varlığında östrojenin inhibitör etkisi daha da artar. Oysa progesteron tek başına çok az bir inhibitör etkiye sahiptir (**Şekil 82–11**).

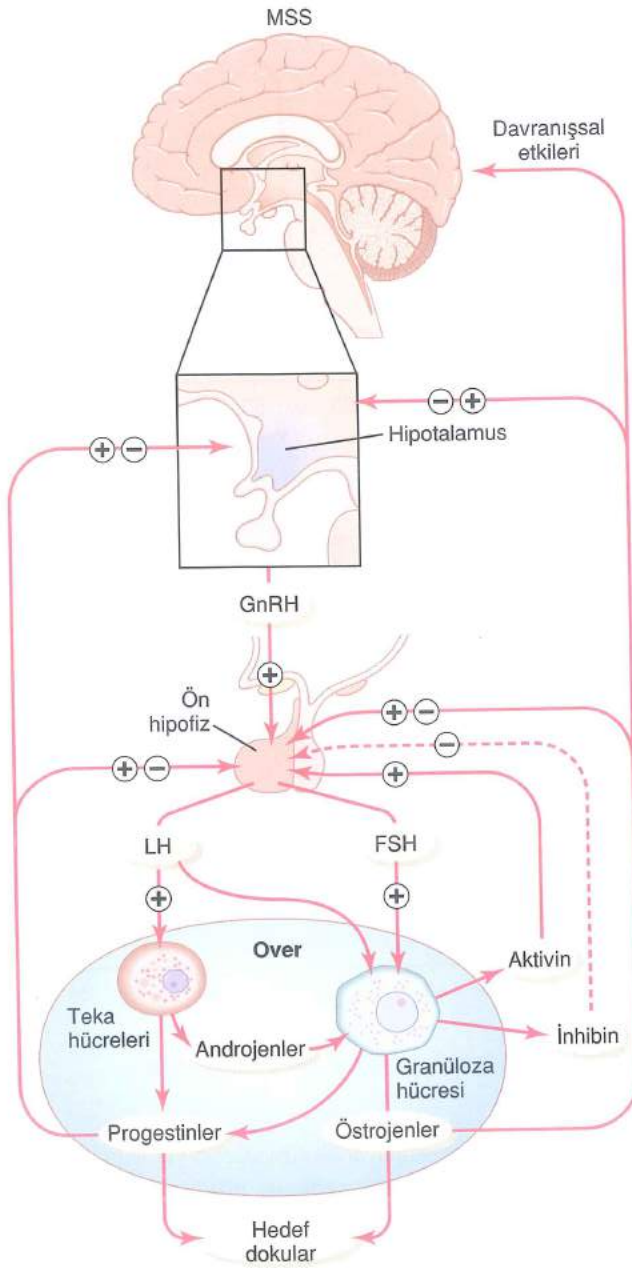
Bu geri bildirim temelde doğrudan ön hipofiz bezi üzerinedir. Geri bildirim aynı zamanda, daha az miktarda olmakla birlikte hipotalamusta da görülür. Buna bağlı olarak GnRH salgısı azalır; bu azalma GnRH pulsasyon frekansının değiştirilmesi yoluyla olur.

Korpus Luteumdan Salgılanan İnhibin FSH ve LH Salgısını Baskılar. Östrojen ve progesteronun geri bildirim etkisine ek olarak başka hormonlardan, özellikle *inhibin*' den söz edilebilir. Erkeklerde testislerdeki Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin, kadınlarda da korpus luteum granüloza hücrelerinden, özellikle steroit seks hormonlarıyla birlikte salgılanır (bkz. **Şekil 82-11**). Bu hormon kadında ve erkekte aynı etkiyi yaratır; her iki cinsiyette de ön hipofiz bezinden FSH salgısını, daha küçük ölçüde de LH salgısını baskılar. Bu yüzden, aylık kadın cinsel döngüsünün sonunda FSH ve LH salgılanmasındaki azalmanın nedeninin inhibin olabileceğine inanılmaktadır.

OVÜLASYON ÖNCESİ ÖSTROJENİN POZİTİF GERİ BİLDİRİM ETKİSİ—OVÜLASYON ÖNCESİ DÖNEMDE LH ARTIŞI

Nedeni tam olarak bilinmese de, ovülasyondan 24-48 saat önce 1 ya da 2 gün süreyle ön hipofiz bezinin LH salgısı büyük bir artış gösterir. Bu durum **Şekil 82-4**'de gösterilmektedir. Aynı şekilde ovülasyon öncesi dönemde FSH salgısının da arttığı, ancak bu artışın LH'daki artış kadar çok olmadığı da görülmektedir.

Deneyler, kadınlara ovaryum döngüsünün ilk yarısında, son iki-üç günlük süreç içinde kritik hızın üstünde



Şekil 82-11. Kadında hipotalamus-hipofiz- over ekseninde geri bildirim düzenlenmesi. Stimülatör etkiler (+) ile negatif geri bildirim inhibitör etkiler (-) ile gösterilmiştir. Östrojenler ve progestinler, ovaryum döngü evresine göre ön hipofiz ve hipotalamus üzerinde hem pozitif hem de negatif etki gösterir. İnhibin ön hipofiz üzerine negatif geri bildirim etkisi yapar. FSH, folikül-stimülan hormon; GnRH, gonodotropin-serbestleştirici hormon; LH, luteinizan hormon.

östrojen infüzyonu yapıldığında foliküllerin hızla büyüdüğünü ve ovaryumda östrojen salgısının da hızlandığını göstermiştir. Bu dönem içinde, ön hipofizden FSH ve LH salgılanması başlangıçta hafifçe baskılanır. Daha sonra, LH salgılanması birden bire altı-sekiz kat, FSH salgılanması ise yaklaşık iki kat artar. LH salgılanmasında görülen bu büyük artış, ovülasyonun gerçekleşmesini sağlar.

LH salgılanmasında bu ani artışın nedeni bilinmemektedir. Buna rağmen, aşağıdaki olası açıklamalar yapılabilir:

1. Östrojenin, döngünün bu noktasında ön hipofiz bezinden LH ve daha az olarak FSH salgılanmasını uyaran, kendine özgü pozitif geri bildirim etkiye sahip olduğu öne sürülmektedir (bkz. **Şekil 82-11**). Bu olay, kadında aylık döngünün geri kalan sürecinde meydana gelen, östrojenin normal negatif geri bildirim etkisine tamamen terstir.
2. Foliküllerdeki granüloza hücreleri ovülasyondan bir gün ya da daha önce (LH pikinden önce) küçük, ancak artan düzeylerde progesteron salgılamaya başlar. Bunun aşırı LH salgılanması için uyarıcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

LH salgılanmasının ovülasyon öncesi bu büyük artışı olmazsa, ovülasyon gerçekleşmez.

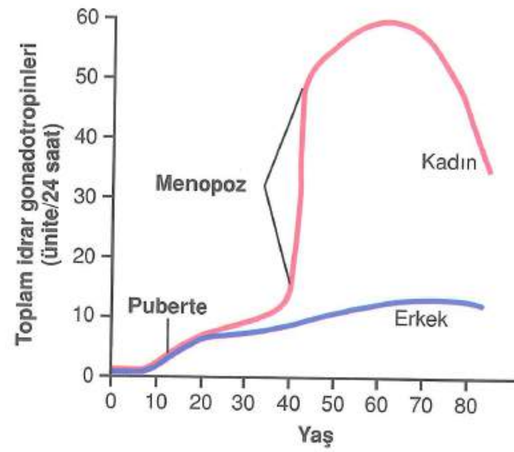
HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-OVARYUM SİSTEMİNİN GERİ BİLDİRİM DALGALANMASI

Kadın hormon sistemlerinin farklı bileşenleri arasındaki bilinenleri tartıştıktan sonra, şimdi kadın cinsel döngüsünün ritmini kontrol eden geri bildirim dalgalanmasını inceleyebiliriz. Burada, birbirini izleyen üç olaydan söz edilebilir.

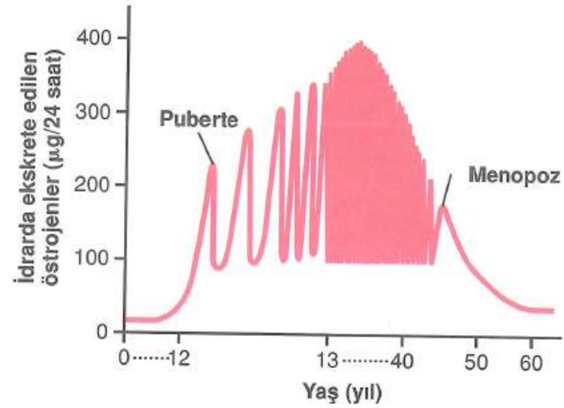
1. *Ovülasyon Sonrası Ovaryum Hormonlarının Salgısı ve Gonadotropinlerin Baskılanması.* Ovülasyon ve menstruasyonun başlangıcı arasında korpus luteum, büyük miktarlarda progesteron, östrojen ve aynı düzeyde inhibin hormonu salgılar. Bu hormonların tümünün ön hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif geri bildirim etkisi vardır. Bu geri bildirim FSH ve LH salgısının baskılanmasına ve menstruasyondan yaklaşık 3-4 gün önce, bu hormonların en düşük düzeye inmesine neden olur. Bu etkiler **Şekil 82-4**'de gösterilmiştir.
2. *Foliküler Büyüme Evresi.* Menstruasyondan 2 ya da 3 gün önce, korpus luteum gerilemeye başlar ve hemen hemen tamamen kaybolur. Bu dönemde östrojen, progesteron ve inhibin hormonlarının salgılanması da azalarak en düşük düzeylerine iner. Böylece, hipotalamus ve ön hipofiz bu hormonların baskılayıcı etkisinden kurtulur. Bir gün veya daha sonra, menstruasyonun başlaması ile FSH yeniden salgılanmaya başlar ve düzeyi yaklaşık iki kat kadar artar. Menstruasyon başladıktan birkaç gün sonra LH salgısı da hafifçe artar. Bu hormonların etkisi altında yeni foliküller büyümeye ve östrojen salgısı giderek artmaya başlar. Östrojenin en yüksek düzeye ulaşması kadın aylık cinsel döngüsünün başlangıcından yaklaşık 12,5-13 gün sonra gerçekleşir. Folikül büyümesinin ilk 11. ve 12. günleri süresince, özellikle östrojenin ön hipofiz bezi üzerindeki negatif geri

bildirim etkisi nedeniyle FSH ve LH salgısı hafifçe azalır. Daha sonra özellikle LH ve daha az olmak üzere de FSH salgısında aniden belirgin bir artış meydana gelir. Bu artış ovülasyon öncesi LH ve FSH pikidir ve bu evreyi ovülasyon takip eder.

3. *Ovülasyon Öncesi LH ve FSH Piki Ovülasyona Neden Olur.* Aylık döngünün başlamasından yaklaşık 11,5-12 gün sonra FSH ve LH salgısındaki düşüş aniden sona erer. Bu sırada, yüksek östrojen düzeyinin (veya foliküllerden progesteron salgısının başlaması) ön hipofiz üzerinde pozitif geri bildirim ile uyarıcı etkiye neden olduğuna inanılır. Bu da daha önce açıklandığı gibi, LH salgısında çok büyük, FSH salgısında ise daha küçük miktarlarda artışa neden olur. Ovülasyon öncesi, LH ve FSH pikinin nedeni ne olursa olsun, LH'nın bu yüksek seviyesi hem ovülasyona hem de bunu izleyen korpus luteum salgısına yol açar. Böylece, hormonal sistem, bir sonraki ovülasyona kadar yeni bir salgılama döngüsüne girer.



Şekil 82-12. Kadın ve erkek yaşamlarında gonadotropik hormonların salgı hızları. Kadında özellikle menopoz sırasında gonadotropik hormonların ani yükselişleri.



Şekil 82-13. Kadınlarda yaşam süresince östrojen salgısı.

Ovülasyonsuz Döngü—Ergenlikte Cinsel Döngü

Ovülasyon öncesi LH salgısı yeterli düzeyde değilse, ovülasyon meydana gelmez ve döngü "ovülasyonsuz döngü" (anovulatuvar) olarak adlandırılır. Bu durumda cinsel döngünün evreleri devam eder fakat aşağıdaki şekilde değişikliklere uğrayabilir. Bunlardan birincisinde, ovülasyonun olmaması korpus luteumun gelişmesini engeller, buna bağlı olarak döngünün ilerleyen evresinde hemen hiç progesteron salgılanmaz. İkinci olarak, döngü birkaç günlük bir kısalma gösterir, ancak ritmi değişmez. Bu nedenle, döngünün devam etmesi için progesterona gerek olmadığı ancak yokluğunda döngünün ritminin değişiklik göstereceği söylenebilir.

Ovülasyonsuz döngü genellikle ergenlik döneminde, ilk birkaç döngüde ve menopozdan önceki birkaç ay ya da birkaç yıllık evrede görülür. Bunun nedeni, LH artışının ovülasyon oluşturacak kadar güçlü olmaması olabilir.

ERGENLİK VE MENARŞ

Ergenlik dönemi, erişkinde cinsel yaşamın başlaması, menarş ise menstruasyon döngüsünün başlaması demektir. Ergenlik döneminin nedeni, hipofizin gonadotropik hormon salgısının giderek artmasıdır. Hormon artışı **Şekil 82-12**'de gösterildiği gibi yaklaşık sekiz yaşında başlar ve kızlarda 11-16 yaşları arasında (ortalama 13 yaşında) ergenlik ve menstruasyon dönemini başlatır.

Erkekte olduğu gibi kadınlarda da çocukluk dönemindeki hipofiz bezi ve overler, uygun uyaranlar altında tüm işlevleri yapabilirler. Bunun yanında, hipotalamus erkeklerde olduğu gibi, kadında da bilinmeyen nedenlerle çocukluk döneminde yeterince GnRH salgılayamaz. Deneyler hipotalamusun bu hormonu salgılayabilme yeteneğine sahip olduğunu ancak, beynin diğer alanlarından salgıyı sağlayacak sinyallerin yeterince olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, günümüzde ergenliğin, gelişmeye bağlı olarak beyinde ve muhtemelen limbik sistemde bazı bölgelerin olgunlaşmasıyla başladığına inanılmaktadır.

Şekil 82-13'de: (1) ergenlikte östrojen salgı düzeyinin arttığı, (2) aylık cinsel döngüler sırasında döngüsel değişimlerin olduğu, (3) cinsel yaşamın ilk birkaç yılında östrojen salgısının daha da arttığı, (4) cinsel yaşamın sonlarına doğru, östrojen salgısında giderek azalma olduğu ve son olarak (5) menopozdan sonra östrojen veya progesteron salgısının hemen hemen tamamen durduğu gösterilmiştir.

MENOPOZ

40-50 yaşlarında, cinsel döngü genellikle düzensizleşir ve döngülerin çoğunda ovülasyon gerçekleşmez. **Şekil 82-13**'de gösterildiği gibi birkaç ay veya yıl sonra döngüler tamamen sona erer. Döngülerin sona erdiği, kadın cinsiyet hormonlarının azaldığı ve neredeyse tamamen yok olduğu bu döneme *menopoz* adı verilir.

Menopozun nedeni overlerin "tükenmesidir". Kadınlarda cinsel yaşam süresince, yaklaşık 400 primordiyal folikül, olgun foliküllere dönüşerek ovülasyonu sağlar. Bu sırada binlerce yumurta hücresi dejenerasyona uğrar. Yaklaşık 45 yaşlarında FSH ve LH ile uyarılabilecek çok az primordiyal folikül kalmıştır. Primordiyal foliküllerin sayısı sıfıra yaklaşırken overlerde östrojen yapımı da azalır (**Şekil 82-13**). Östrojen yapımı kritik değerin altına düştüğünde, östrojenler artık FSH ve LH yapımını baskılayamaz. Bununla birlikte, **Şekil 82-12**'de gösterildiği gibi, gonadotropinler, FSH ve LH (özellikle FSH) menopoz sonrasında, büyük miktarlarda ve sürekli olarak salgılanmaya başlar. Son kalan primordiyal folikül de atretik olduğunda overlerde östrojen yapımı biter ve sıfır düzeyine iner.

Menopoz döneminde bir kadın, yaşamını fizyolojik olarak östrojen ve progesteronla uyarılan dönemden, bu hormonlardan yoksun olduğu döneme adapte etmek zorundadır. Östrojenlerin kaybı vücutta belirgin fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunlar; (1) ateş basması, derinin birden aşırı kızarması, (2) psişik olarak dispne duygusu, (3) aşırı uyarılabilirlik, (4) yorgunluk, (5) anksiyete, ve (6) vücutta kemiklerin dayanıklılığın ve kalsifikasyonun azalmasıdır. Bu semptomlar kadınların yaklaşık %15'inde tedaviyi gerektirecek düzeydedir. Eğer adaptasyon kendiliğinden gerçekleşmezse, her gün küçük miktarlarda östrojen uygulanarak semptomlar hafifletilebilir. Ancak postmenopozal kadında olası daha ciddi semptomları engellemek için doz giderek azaltılır.

Klinik deneyler menopozdan sonra östrojen verilmesinin, menopoz semptomlarını iyileştirmekle beraber kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını göstermiştir. Bunun sonucu olarak östrojen ile hormon replasman tedavisi artık postmenopozal kadınlarda rutin bir uygulama olmaktan çıkarılmıştır. Ancak bazı çalışmalar, postmenopozal kadınlarda, östrojen tedavisinin erken başlatılması durumunda kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığını göstermektedir. Bu yüzden postmenopozal dönemde, hormon replasman tedavisi uygulanacak kadınlar için, doktorları tarafından fayda ve risk analizinin yapılması tavsiye edilmektedir.

Overlerde Salgı Bozuklukları

Hipogonadizm-Overlerde Salgı Eksikliği. Overlerden normalden daha az hormon salgılanması; overlerin yeterince gelişmemiş olması, overlerin yokluğu ya da salgı yapan hücrelerin genetik bozukluğuna bağlı enzim eksikliği nedeniyle bozuk hormon salgılanması sonucu olabilir. Overler doğumsal olarak bulunmuyorsa veya ergenlik öncesi işlevlerini kaybetmişlerse *kadın önükoidizm'i* ortaya çıkar. Bu koşullarda, ikincil seks özellikleri oluşmaz ve cinsel organlar çocuksu kalır. Özellikle, uzun kemiklerin büyümesi uzun süre devam eder. Çünkü uzun kemiklerde epifizlerin kemik gövdesiyle birleşmesi, normal adölesan kız çocuklarındaki gibi erken yaşlarda olmaz. Bu nedenle, önükoid kadınlar, aynı genetik kökenli erkek yaşıtları ile aynı boyda veya onlardan daha uzun olabilirler.

Gelişimini tamamlamış bir kadında, overlerin çıkarılması cinsel organların gerilemesine yol açar. Uterus ergenlik öncesi boyutlara iner, vajina küçülür, vajina epiteli incelir ve kolaylıkla haraplanacak duruma gelir. Memeler atrofiye olur ve sarkar, pubis tüyleri incelir. Benzer değişimler menopoz sonrasında da görülür.

Adet Düzensizlikleri ve Hipogonadizme Bağlı Amenore. Menopozla ilgili bölümde işaret edildiği gibi, ritmik cinsel döngüyü oluşturabilmek için, overlerde üretilen östrojen miktarı kritik seviyenin üstünde olmalıdır. Bu nedenle hipogonadizm veya *hipotiroidi* gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak, östrojen salgısının yetersizliği durumlarında ovaryum döngüsü genellikle normal olarak gerçekleşmez. Menstruasyon dönemleri uzun aralıklarla olur ya da menstruasyon tamamen kesilebilir (amenore). Ovaryum döngülerinin uzaması çoğu kez ovülasyon yetersizliği ile birliktedir. Bunun nedeni, ovülasyon için gerekli olan LH pikinin ovülasyon öncesi dönemde yetersiz seviyede olmasıdır.

Ovaryumlardan Aşırı Hormon Salgılanması. Overlerin çok aşırı miktarlarda hormon salgılamaları klinikte nadir görülen bir durumdur. Çünkü aşırı östrojen salgısı otomatik olarak hipofizden gonadotropin salgısını azaltır ve bu durumda ovaryum hormonlarının üretimi de düşer. Bu nedenle, kadınlık hormonlarının aşırı salgılanmasına ancak tümöral durumlarda rastlanmaktadır.

Overlerde, nadir de olsa bir *granüloza hücre tümörü* gelişebilir. Bu tümör menopoz sonrası dönemde menopoz öncesi döneme göre daha sık görülür. Bu tümörler fazla miktarda östrojen salgılayarak, uterus endometriyumunun hipertrofiye olması, endometriyumda düzensiz kanamaların görülmesi gibi östrojene bağlı genel etkilere yol açarlar. Gerçekten de, kanama böyle bir tümörün varlığını gösteren ilk ve tek belirtidir.

KADINDA CİNSEL AKTİVİTE

Kadında Cinsel Aktivitenin Uyarılması. Erkekte olduğu gibi kadında da başarılı bir cinsel aktivite, hem psişik hem de lokal cinsel uyarılmaya bağlıdır.

Seksüel düşünceler kadını cinsel isteğe yöneltir ve bu büyük ölçüde kadının cinsel aktivitesinin başarılı olmasına yardımcı olur. Cinsel istek her ne kadar salgılanan seks hormonlarının seviyesi ile orantılı olarak artsa da böyle bir istek fizyolojik ve psikolojik dürtüye de bağlıdır. İstek aynı zamanda, aylık cinsel döngü sırasında da değişerek, ovülasyona yakın, belki de preovülasyon döneminde östrojenin yüksek düzeyine bağlı olarak zirveye ulaşır.

Kadında lokal cinsel uyarı, aşağı yukarı erkeğinkine benzer şekilde gelişir. Vulva, vajina ya da diğer perine bölgelerinin uyarılması cinsel duyarlılık yaratır. Seksüel

duyuların başlatılmasında özellikle *klitoris*'in duyarlılığı çok yüksektir.

Erkekte olduğu gibi, cinsel duyu sinyalleri pudendal sinir ve sakral pleksus ile omuriliğin sakral segmentlerine iletilirler. Sinyaller, omuriliğe girdikten sonra beyne gönderilirler. Aynı zamanda omuriliğin lomber ve sakral bölgelerinde entegre olmuş lokal refleksler, kadın cinsel organlarındaki reaksiyonların bazılarından kısmen sorumludurlar.

Kadında Ereksiyon ve Lubrikasyon. Vajina girişinin etrafında bulunan ve klitorise doğru uzanan erektil doku, hemen hemen penisin erektil dokusuna eşdeğerdir. Erektil doku penis gibi, sakral pleksustan dış cinsel bölgeye gelen erigentes sinirleri içindeki parasempatik liflerle kontrol edilir. Seksüel uyarılmanın ilk evrelerinde parasempatik uyarılarla, muhtemelen sinir uçlarından asetilkolin, nitrik oksit ve vazoaktif intestinal polipeptidin (VIP), salgılanması sonucu erektil doku arterleri genişler. Kanın hızla erektil dokuya dolması vajina girişinin penis çevresinde sıkışmasına yol açar. Bu durum büyük oranda erkeğin yeterli cinsel uyarısına ve ejakülasyonuna neden olur.

Parasempatik sinyaller aynı anda, labya minorun alt kısmında bilateral yerleşmiş Bartholin bezlerine de geçer ve vajina girişinden hızla mukus salgılanmasına neden olur. Mukus cinsel süreç içinde lubrikasyon (kayganlaştırıcı) özelliği bakımından önemlidir. Bunun yanında, vajina epitelinden salgılanan mukusla, erkekte üretra bezlerinden gelen küçük miktarlardaki mukus sıvıları da olayın yardımcı faktörleridir. Bu lubrikasyon, cinsel ilişki sırasında kuru bir vajinanın yaratacağı irritasyon duyusu yerine, doyurucu bir masaj duygusu vermesi açısından gereklidir. Masaj duyusu hem kadın hem de erkekte uygun reflekslerin en üst düzeylere çıkmasını sağlar.

Kadında Orgazm. Lokal cinsel uyarılar en yüksek yoğunluğa ulaştığında ve lokal duyular, özellikle beyinden gelen uygun psişik koşulların sinyalleriyle desteklendiğinde, kadında *kadın klimaksı* olarak da adlandırılan orgazma yol açan refleksler başlar. Kadın orgazmı erkeğin emisyon ve ejakülasyonuna eşdeğerdedir ve büyük bir olasılıkla, ovumun döllenmesine yardım eder. Gerçekten de, kadının normal cinsel birleşmesindeki üretkenliği, yapay yöntemlere oranla daha yüksektir. Bu da kadında orgazmın önemini kanıtlar. Bu olgunun muhtemel nedenlerini şu şekilde sıralanabilir:

İlk olarak, orgazm süresince kadının perine kasları ritmik kasılmalar gösterir. Bu durum erkekte ejakülasyona neden olan reflekslere benzeyen spinal reflekslerle oluşur. Aynı refleksler orgazm sırasında uterus ve fallop tüplerinde de hareketleri hızlandırabilir. Bu şekilde spermin uterusta ovuma doğru taşınması kolaylaşabilir. Ancak bu konuda bilgiler henüz yetersizdir. Bunun yanında, orgazm yarım saat kadar süreyle servikal kanalda gevşemeye yol açar. Böylece spermin taşınması kolaylaşır.

İkinci olarak, birçok hayvanda cinsel birleşme, arka hipofiz bezinden oksitosin salgısına neden olur. Bu etkinin amigdaloid çekirdeklerden başlayıp, hipotalamus yoluyla hipofize ulaşan uyarılarla oluştuğu sanılmaktadır. Oksitosin, uterusun ritmik kasılmalarını arttırarak spermin taşınmasını hızlandırabilir. İneklerde, oksitosin varlığında, spermlerin fallop kanalını boydan boya kat etme süresi yaklaşık 5 dakika olarak belirlenmiştir. Bu hız, spermin tek başına yüzerek ulaşabileceği hızın yaklaşık 10 katına eşittir. Bu olayın kadınlarda da gerçekleşip gerçekleşmediği henüz bilinmemektedir.

Orgazmın üreme üzerindeki etkilerine ek olarak, orgazm sırasında oluşan yoğun seksüel duyular beyne kadar ulaşarak tüm vücut kaslarında aşırı gerilmeye neden olur. Ancak, cinsel aktivite zirveye ulaştıktan sonraki dakikalar içinde gevşeme ile karakterize doyum duygusu ortaya çıkar. Bu olay *rezolüsyon* olarak tanımlanır.

Kadında Fertilite

Cinsel Döngünün Fertil Dönemi. Ovum, overlerden atıldıktan sonra 24 saatlik bir süreç içinde canlı kalır ve döllenmeye uygun durumunu koruyabilir. Bu nedenle, eğer döllenme olacak ise, ovumun ovülasyondan hemen sonra spermle karşılaşması gerekir. Kadın üreme kanalında az sayıda sperm beş güne kadar canlılığını sürdürebilir. Bu nedenle, fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için, cinsel birleşmenin ovülasyon öncesindeki 4-5 günden başlayan ve ovülasyon sonrasındaki ilk birkaç saate kadar uzanan zaman aralığında olması gerekir. Bu da kadında, fertilitenin cinsel döngü içinde 4-5 gün gibi kısa bir süre ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

Doğum Kontrolünde Ritim Yöntemi. Doğum kontrolünde sıkça uygulanan yöntemlerden biri, ovülasyona yakın dönemlerde cinsel birleşmeden kaçınmaktır. Yöntemin güçlüğü, ovülasyon zamanının kesin olarak saptanmasının zorluğundan kaynaklanır. Ovülasyonla onu izleyen menstruasyonun başlangıcı arasındaki süre, genellikle 13-15 gün kadardır. Bu nedenle, eğer menstrual döngü 28 günlük düzenli dönemler içinde gerçekleşiyorsa, ovülasyon çoğunlukla döngünün 14. gününün içerisinde olabilir. Buna karşılık, döngü 40 gün ise ovülasyon sıklıkla döngünün 26. günün içerisinde gerçekleşir. Döngünün süresi 21 gün ise ovülasyon döngünün 7. günün içindeki bir anda gerçekleşir. Buna bağlı olarak, olası ovülasyon tarihinin 4 gün öncesinden 3 gün sonrasına kadar cinsel birleşmeden kaçınılarak gebelik engellenebilir. Fakat bu yöntem sadece menstruasyon döngüleri düzenli olduğunda uygulanmalıdır. Bu metodun istenmeyen gebelikle sonuçlanması yani başarısızlık oranı yılda %20-25 kadar yüksek olabilir.

Fertilitenin Hormonlarla Baskılanması "Doğum Kontrol Hapları"

Uzun yıllardır bilindiği gibi, kadında ovülasyon olayı, aylık döngünün ilk yarısında uygun miktarlarda östrojen ya da progesteron verilerek baskılanabilir. Baskılanmanın nedeni, yeterli miktarda hormon uygulanması ile ovülasyonu sağlayan hipofiz bezinden salgılanan LH pikinin önlenmesidir. Östrojen veya progesteron uygulamasının, ovülasyon öncesi LH pikini neden baskıladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, deneysel çalışmalar LH pikinden hemen önce, ovaryum foliküllerinde östrojen salgısında ani bir baskılanma olduğunu, bu baskılanmanın da ön hipofiz bezinde geri bildirim etki yaratarak LH pikini başlatan bir sinyal oluşturuyor olabileceğini ileri sürmüştür. Cinsiyet hormonlarının (östrojenler ya da progesteron) verilmesi ile ovülasyon sinyalini başlatıyor olabileceği düşünülen ovaryum hormonlarının baskılanması engellenebilir.

Hormonal baskılama yönteminde karşılaşılabilecek problemler, uygun dozda östrojen ve progestin kombinasyonları kullanılarak önlenebilir. Bu durumda ovülasyon olayı baskılanacak, ancak bu iki hormonun istenmeyen etkileri ortaya çıkmayacaktır. Örneğin, hormonlardan biri fazla olduğunda, anormal menstrual kanama durumları olabilir. Oysa, progesteron yerine bazı sentetik progestinlerin, özellikle 19-nonsteroidler ile küçük miktarda östrojenlerin birlikte kullanılması genellikle ovülasyonu engeller ve menstruasyonlar hemen hemen normal düzenlerini korur. Böylece, fertilitenin kontrolünde kullanılan "hapların" hemen hemen hepsi sentetik östrojenler ile sentetik progestinlerin çeşitli miktarlarda kombinasyonlarını içerir. Bu hormonların sentetik şekillerinin kullanılmasındaki ana neden, *doğal* hormonların sindirim kanalından portal dolaşıma emilerek, kısa süre içinde karaciğerde tamamen yıkıma uğramasıdır. Oysa *sentetik* hormonların çoğunluğu karaciğerde yıkıma dayanıklıdır ve ağızdan alınması uygundur.

En sık kullanılan iki sentetik östrojen; *etinil östradiyol ve mestranol*'dür. En sık kullanılan progestinler ise *noretindron, noretinodrel, etinodiyol* ve *norgestrel*'dir. İlaç kullanımına genellikle aylık döngünün erken döneminde başlanır ve ovülasyon dönemi sonrasına kadar devam edilir. Daha sonra, ilaç alımına ara verilerek menstruasyonun ve yeni bir döngünün başlaması sağlanır.

Bu metodun başarısızlık oranı, yani doğum kontrol hapı kullanılmasına rağmen istenmeyen gebelikle sonuçlanma oranı yılda yaklaşık %8-9'dur.

Kadında Steriliteye Yol Açan Anormal Koşullar

Kadınların %5-10'u infertildir. Sıklıkla kadın genital organlarında herhangi bir bozukluk saptanamaz. Pek çok olguda infertilitenin genital sistemdeki fizyolojik işlev bozukluğuna veya yumurta hücrelerinin anormal genetik gelişimine bağlı olduğu düşünülür.

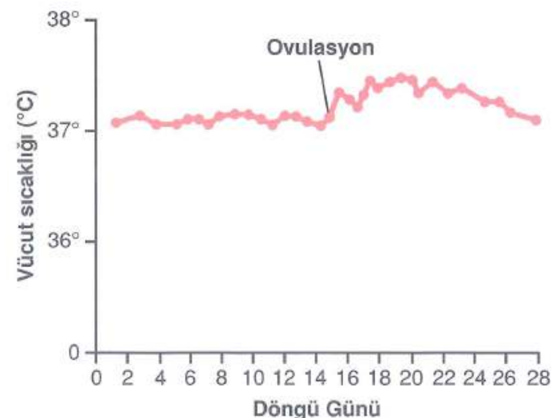
Kadın infertilitesinin en sık nedeni ovülasyonun olmamasıdır. Olay bazen, gonadotropik hormonların salgılanmasının azalmasına bağlıdır. Bu durumda hormonal uyarılar ovülasyonu oluşturacak düzeye ulaşamaz. Bazen de ovülasyonu engelleyen durum overlerdeki anormalliklerdir. Örneğin, bazı overlerin dış yüzeyindeki kalın kapsül ovülasyonu engelleyebilir.

İnfertil kadınlarda ovülasyon yokluğuna sık rastlanması nedeniyle, ovülasyonun olup olmadığını anlayabilmek için, özel yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin tamamı progesteronun vücut üzerindeki etkilerine dayanır. Çünkü ovülasyonsuz döngülerin ikinci yarısında normal progesteron salgısı olamaz. Progesterona bağlı etkinin görülmemesi durumunda, döngünün ovülasyonsuz olduğu kabul edilir.

Bu amaçla yapılan testlerden birinde, döngünün ikinci yarısında, idrarda progesteron metabolizmasının son ürünü olan pregnandiol'ün artıp artmadığı incelenir. İdrarda pregnandiolün bulunmaması ovülasyonun olmadığını gösterir. Sık olarak kullanılan bir başka yöntem, döngü süresince kadının vücut sıcaklığının takibidir. Döngünün ikinci yarısında vücut sıcaklığı 0,5°C kadar daha yüksektir. Bu yükseliş, ovülasyon anında ani olarak meydana gelir. **Şekil 82-14**'de böyle bir sıcaklık kaydı ile ovülasyon noktası işaret edilmektedir.

Hipofizden gonadotropik hormonların salgılanmasının azalmasına bağlı olarak ovülasyon gerçekleşmiyorsa, bu durum bazen *insan koryonik gonadotropininin* doğru zamanda uygulanması ile tedavi edilebilir. İnsan koryonik gonadotropini Bölüm 83'de tartışılacağı gibi, insan plasentasından elde edilmektedir. Bu hormon plasentadan salgılanmasına rağmen LH ile hemen hemen aynı etkilere sahiptir ve ovülasyonun güçlü bir uyarıcısıdır. Ancak, hormonun aşırı kullanımı, birçok folikülün eşzamanlı olarak olgunlaşmasına neden olabilir. Bu durum çoğul gebelik anlamına gelir ve bu hormonla tedavi görmüş infertil annelerde sekiz bebeğe kadar varan çoğul gebeliklere (bazı durumlarda ölü doğumlar) yol açabilir.

Kadında sterilitenin en sık görülen nedenlerinden biri *endometriyozistir*. Yaygın olarak görülen bu durum; endometriyum üzerinde normal uterus endometriyum dokusuyla aynı olan ek bir endometriyal dokunun gelişimi nedeniyle meydana gelir ve hatta uterusu, fallop tüplerini



Şekil 82-14. Ovülasyondan hemen sonra vücut sıcaklığının artışı.

ve overleri çevreleyen pelvis boşluğunda kanamaya yol açar. Endometriyozis pelviste fibrozise sebep olur, bazen de overleri sarar ve ovumun karın boşluğuna atılmasını engeller. Çoğunlukla fallop tüplerinin fimbriyalı uçlarını ya da tüplerin herhangi bir bölümünü tıkayabilir.

Kadında sıklıkla infertiliteye yol açan bir başka neden *salpenjit* yani *fallop tüplerinin inflamasyonudur.* Bu durum tüplerin tıkanmasına yol açan fibrozise neden olur. Geçmiş yıllarda, bu inflamasyona genellikle gonokoksik enfeksiyonların sonucu olarak sıklıkla rastlanırdı. Ancak modern tedavi yöntemleri sayesinde, kadında infertiliteye sebep olan bu durumun görülme sıklığı giderek azalmaktadır.

Bir başka infertilite nedeni ise uterus serviksinde anormal mukus salgısıdır. Normalde, ovülasyon anında östrojen salgısının oluşturduğu ortam, özel nitelikleri olan ince bir mukus salgılanmasına neden olur. Bu mukus, spermin uterusa doğru hareketini hızlandırır ve spermlere müköz "iplikler" yardımıyla yol gösterir. Hafif bir enfeksiyon, inflamasyon ya da anormal hormonal uyarı gibi nedenlerle servikste oluşan anormallikler, visköz mukus tıkacı oluşturarak fertilizasyonu engelleyebilir.

Kaynaklar

Barros RP, Gustafsson JÅ: Estrogen receptors and the metabolic network. Cell Metab 14:289, 2011.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. Mol Cell Endocrinol 382:387, 2014.

Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. Endocrinology 149:2737, 2008.

Bulun SE: Uterine fibroids. N Engl J Med 369:1344, 2013.

Campbell RE, Herbison AE: Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. Curr Opin Neurobiol 29C:96, 2014.

Crandall CJ, Barrett-Connor E: Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am 42:227, 2013.

de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Endocrinology 147:1148, 2006.

Dey P, Barros RP, Warner M, et al: Insight into the mechanisms of action of estrogen receptor β in the breast, prostate, colon, and CNS. J Mol Endocrinol 51:T61, 2013.

Federman DD: The biology of human sex differences. N Engl J Med 354:1507, 2006.

Gordon CM: Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 363:365, 2010.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev 87:905, 2007.

Hodis HN, Mack WJ: Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. J Steroid Biochem Mol Biol 142:68, 2014.

Kelly MJ, Zhang C, Qiu J, Rønnekleiv OK: Pacemaking kisspeptin neurons. Exp Physiol 98:1535, 2013.

Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. Clin Sci (Lond) 125:311, 2013.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. Physiol Rev 81:1535, 2001.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. Physiol Rev 80:1, 2000.

Palmert MR, Dunkel L: Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med 366:443, 2012.

Pavone ME, Bulun SE: Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. J Clin Endocrinol Metab 98:1838, 2013.

Pfaff D, Waters E, Khan Q, et al: Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. Endocrinology 152:1209, 2011.

Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al: Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. Physiol Rev 92: 1235, 2012.

Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, et al: Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor-based therapy for menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 99:733, 2014.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.



Gebelik ve Emzirme

Bölüm 81 ve 82'de erkek ve kadının cinsel işlevleri, ovumun döllenme noktasına kadar tanımlanmıştı. Yumurtanın döllenmesi sonucu gebelik adı verilen tamamen yeni bir olaylar dizisi gelişerek, döllenen yumurtanın fetusa dönüşümü sağlanır. Bu bölümün amacı, yumurtanın döllenmeyi izleyen ilk gelişim evrelerini, daha sonra da gebelik ya da gestasyon fizyolojisini tartışmaktır. Bölüm 84'de ise fetal ve yenidoğan fizyolojisiyle ilgili özel problemler tartışılacaktır.

YUMURTANIN OLGUNLAŞMASI VE DÖLLENMESİ

Primer oosit, yumurtanın henüz overde bulunduğu şeklidir. Folikülden atılmadan kısa bir süre önce, çekirdeği mayoz bölünmeye uğrar ve *ilk polar cisim* oosit çekirdeğinden atılır. Böylece primer oosit *sekonder oosite* dönüşmüş olur. Bu olayda, 23 adet kromozom çiftlerinden herbiri eşini kaybeder. Çünkü eş kromozomlar *polar cisim* içinde çekirdekten atılmıştır. Bu nedenle sekonder oositte *23 adet eşlenmemiş* kromozom kalır. Yumurta, sekonder oosit evresindeyken karın boşluğuna geçer. Daha sonra da hızla fallop tüplerinden birinin fimbrialı ucundan içeri girer.

Ovumun Fallop Tüpüne (Uterus Tüpüne) Girmesi. Ovulasyondan sonra yumurta 100 ya da daha çok sayıda granüloza hücresini içeren *korona radyata* ile birlikte, doğrudan periton boşluğuna atılır. Uterus boşluğuna ulaşabilmesi için fallop tüplerinden (uterus tüpleri de denir) birine girmesi gerekir. Fallop tüplerinin fimbria şeklindeki uçları, doğal olarak overlerin çevresine doğru uzanır. Fimbriyaların iç yüzeyleri silyalı epitel hücreleriyle örtülüdür. Silyumlar yumurtalıklardan salgılanan östrojenle aktive olur ve fallop tüplerinin ağızlarını *(ostiyum)* açacak şekilde sürekli vurumlarla hareket ederler. Bu hareket ostiyumlara doğru yavaş bir sıvı akımını sağlar ve yumurta fallop tüplerinden birine girer.

Yumurtaların çoğunun fallop tüplerine giremeyeceği düşünülebilir. Ancak, yapılan araştırmalar işlemin %98 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Gerçekten, bir overi ve karşı tarafta bir fallop kanalı çıkarılan bir kadının çok sayıda çocuğu olabileceği saptanmıştır. Bu olay yumurtaların karşı taraftaki fallop tüplerine de girebileceğini kanıtlamaktadır.

Yumurtanın Döllenmesi. Ejakülasyondan sonra, 5-10 dakikalık süreç içinde birkaç sperm fallop kanallarının ovaryuma açılan *ampulla* bölgesine taşınır. Spermin taşınması, kadının orgazm sırasında arka hipofiz bezinden salgılanan oksitosin ile ve erkekte seminal sıvıda bulunan prostaglandinlerin uyarılarıyla, uterus ve fallop kanallarının kasılmaları yardımıyla kolaylaşır. Vajinada depolanan yarım milyara yakın spermin yalnız birkaç bin tanesi ampullaya ulaşma başarısını gösterebilir.

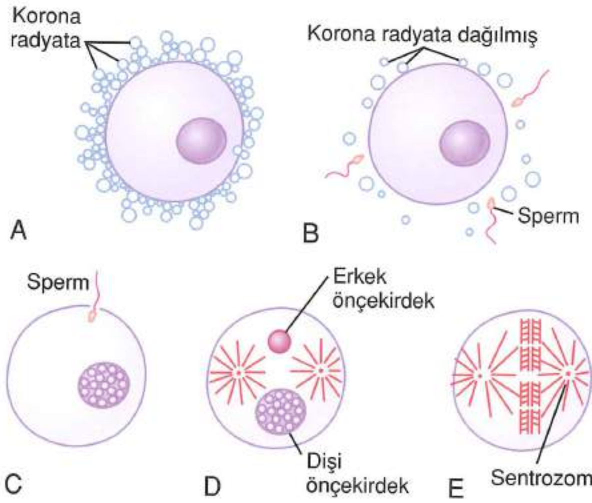
Yumurtanın döllenmesi, normalde yumurta ve spermin her ikisi de fallop tüplerinden birinin ampullasına girdikten hemen sonra, ampullada gerçekleşir. Spermin ovuma girebilmesi için öncelikle, ovumun çevresinde yer alan çok katlı granülosa hücrelerinin oluşturduğu dış tabaka olan *korona radyata* tabakasını geçmesi gereklidir. Daha sonra yumurtayı çevreleyen *zona pellusidaya* bağlanması ve bu tabakaya penetre olması zorunludur. Spermle ilgili bu mekanizmalar Bölüm 81'de anlatılmıştır.

Sperm yumurtaya girdikten sonra, oosit (halen sekonder oosit evresinde) olgun yumurtayı oluşturmak üzere yeniden bölünür ve *ikinci polar cisim* hücreden atılır. *Olgun yumurta* (dişi önçekirdek de denir) halen nükleusunu taşımaktadır ve 23 adet kromozoma sahiptir. Bu kromozomlardan bir tanesi *X kromozomu* olarak bilinen dişi kromozomudur.

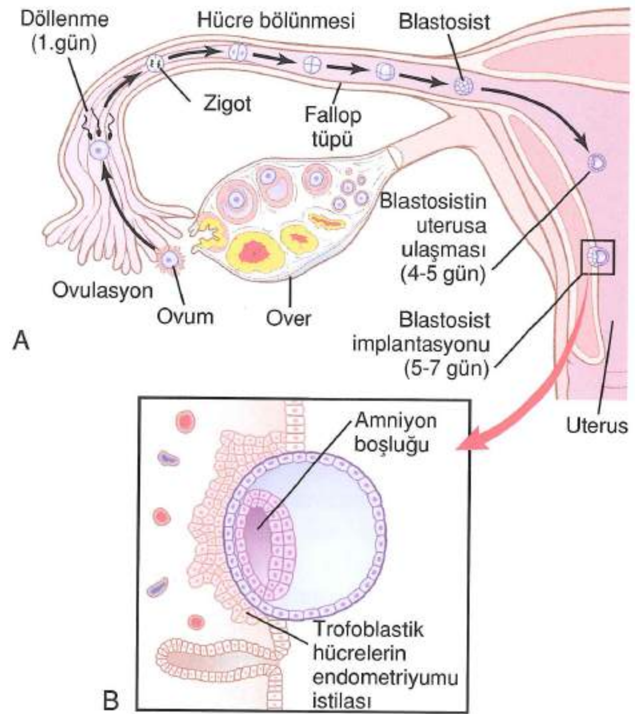
Bu sırada, dölleyici sperm de değişikliğe uğramaktadır. Yumurtaya girer girmez, spermin baş kısmı şişer ve **Şekil 83-1*D*'**de gösterildiği gibi *erkek önçekirdeği* oluşturur. Daha sonra, erkek önçekirdeğindeki 23 eşleşmemiş kromozom ile, dişi önçekirdeğindeki 23 eşleşmemiş kromozomu biraraya gelerek, *döllenmiş yumurtanın (zigot)* birbirini bütünleyen 46 kromozomunu (23 çift) oluştururlar (**Şekil 83-1*E***).

FETUS CİNSİYETİNİ BELİRLEYEN NEDİR?

Olgun spermin oluşmasından sonra, bunların yarısı genomlarında X kromozomu (dişi kromozomu) ve diğer



Şekil 83-1. Yumartanın Döllenmesi. **A,** Korona radyata ile çevrili olgun yumurta; **B,** Korona radyanın dağıtılması; **C,** Spermin girişi; **D,** Erkek ve dişi önçekirdeklerin oluşumu; **E,** Tüm kromozomların yeniden organizayonu ve yumurtanın bölünmeye başlaması *(Arey LB'den modifiye edilmiştir. Developmental Anatomy. A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1974).*



Şekil 83-2. A. Ovulasyon sonrası, ovumun fallop tübündeki döllenmesi ve blastositin uterusa implantasyonu. **B.** Blastosistin uterus endometriyumuna implantasyonunda, trofoblast hücrelerinin etkisi.

yarısı da Y kromozomu (erkek kromozomu) taşırlar. Böylece, spermdeki X kromozomu ile yumurtadaki X kromozomu birleştiğinde XX kombinasyonu oluşur ve Bölüm 81'de açıklandığı gibi fetusun cinsiyeti kız olur. Eğer, spermdeki Y kromozomu ile yumurtadaki X kromozumu birleşirse, XY kombinasyonu oluşur; böylece fetus erkek olur.

DÖLLENMİŞ YUMURTANIN FALLOP TÜBÜNDE TAŞINMASI

Döllenme sonrasında, yumurtanın fallop tüplerinin kalan bölümünden uterus boşluğuna taşınabilmesi için normalde 3-5 gün daha gereklidir (**Şekil 83.2**). Taşınma olayında en önemli etken, tüpleri döşeyen silyer epitel hücrelerinde silyanın daima uterusa yönelik hareket etmesinin yanı sıra, tüp içinde epitelin salgılarına bağlı olarak oluşan zayıf sıvı akımıdır. Ayrıca, fallop tüplerindeki zayıf kasılmalar da yumurtanın geçişine yardımcı olabilir.

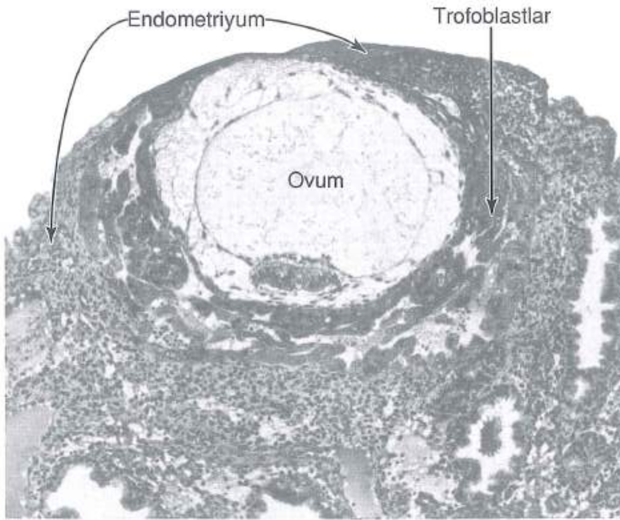
Fallop kanallarının iç yüzeylerinde bulunan pürüzler ve kriptalar, sıvı hareketine rağmen yumurta geçişine karşı bir direnç oluştururlar. Ayrıca fallop tübünün *istmusu* (uterusa girmeden önce son 2 cm) da ovulasyon sonrası ilk üç gün, spastik olarak kasılı kalır. Bu sürenin sonunda, overin korpus luteumundan salgılanan progesteron arttıkça, fallop tüplerinin düz kaslarında progesteron reseptörü artar. Bu şekilde progesteron tübün gevşemesini ve yumurtanın uterusa geçmesini sağlar.

Ovum, fallop tübündeki bu gecikmeli tranportu süresince, birçok bölünme aşamaları geçirir ve yaklaşık 100 hücreden oluşan bir *blastosist* halinde uterusa girer. Bu süre içinde, fallop tüplerinin salgılayıcı hücreleri fazla miktarda salgı üretir. Salgı sıvıları özellikle gelişen blastosistin beslenmesi için gereklidir.

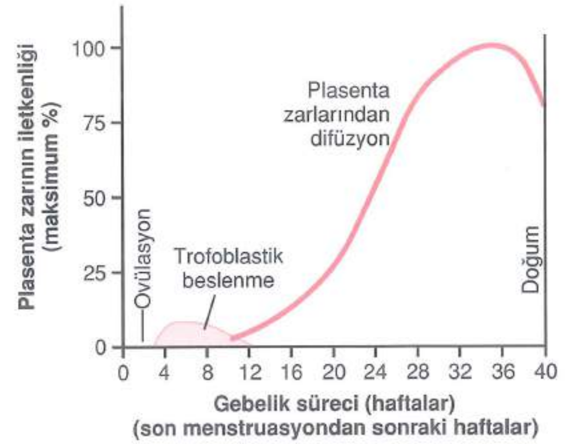
BLASTOSİSTİN UTERUSA İMPLANTASYONU

Gelişmekte olan blastosist uterusa ulaştıktan sonra, endometriyuma implante olmadan önce 1-3 gün kadar daha uterus boşluğunda kalır. Böylece implantasyon genellikle ovulasyondan yaklaşık 5-7 gün sonra gerçekleşir. İmplantasyondan önce blastosist "uterus sütü" adı verilen endometriyum salgısıyla beslenir.

İmplantasyon blastosistin yüzeyinde gelişen *trofoblast hücrelerinin* faaliyeti sonucu gerçekleşir. Bu hücreler, endometriyum yüzeyindeki hücreleri sindirip, sıvılaştıran proteolitik enzimleri salgılar. Serbestlenen sıvı ve besinler aynı trofoblast hücreleriyle, aktif olarak blastosistlere taşınarak büyümeyi daha çok destekler. **Şekil 83-3**'de erken fazdaki, çok küçük embriyo içeren, implante insan blastosisti gösterilmektedir. İmplantasyon gerçekleştikten hemen sonra, trofoblastlar ile birlikte diğer komşu hücreler (blastosist ve uterus endometriyumundan) hızla prolifere olarak plasenta ve çeşitli gebelik zarlarını oluştururlar.



Şekil 83-3. İnsan embriyonunun implantasyonunda erken evreler, trofoblastik sindirim ve endometriyumun istilası *(Dr. Arthur Hertig'nin izniyle).*



Şekil 83-4. Fetusun beslenmesi. Beslenmenin önceleri büyük ölçüde endometriyum desiduasında besin maddelerinin trofoblastlar tarafından sindirim ve emilimi ile sağlandığı görülüyor. Daha sonra beslenme, plasenta zarlarından difüzyonla gerçekleşmektedir.

EMBRİYONUN ERKEN DÖNEMDEKİ BESLENMESİ

Bölüm 82'de işaret edildiği gibi, aylık cinsel döngünün ikinci yarısında overin korpus luteumundan salgılanan progesteron hormonu, endometriyumu, büyük, şişkin endometriyal stroma hücrelerine dönüştürür. Bu hücrelerin içeriğinde fazla miktarda glikojen, proteinler, lipitler ve hatta *konseptusun* (embriyo ve onunla ilişkili bölümler, zarlar) gelişmesi için gerekli bazı mineraller bulunur. Daha sonra, konseptus endometriyuma implante olduğu sırada progesteron salgısının devam etmesi ile endometriyum hücreleri daha çok şişer ve daha fazla besin maddesi depolar. Bu hücrelere artık, *desidual hücreler* ve bu hücrelerin topluluğuna da *desidua* adı verilir.

Trofoblast hücreleri, desiduayı istila ettikçe hücresel yapının sindirim ve emilimine başlarlar. Desiduada depolanan besinler embriyonun büyüme ve gelişmesi için kullanılır. İmplantasyonu izleyen ilk hafta içinde embriyoya besin sağlayan tek yol budur. Embriyo 8 haftaya kadar bu yoldan beslenmeye devam eder. Bunun yanında, plasenta da, döllenmeden yaklaşık 16 gün sonra (implantasyondan yaklaşık bir haftadan biraz daha uzun süre sonra) besin sağlamaya başlar. **Şekil 83-4**'de trofoblastik beslenme ve kademeli olarak yerini alan plasenta yoluyla beslenme süreçleri gösterilmektedir.

PLASENTANIN ANATOMİSİ VE İŞLEVİ

Blastosist, trofoblastik kordonlarla uterusa bağlanırken embriyonda kalp ve damar sistemi gelişir ve kan kapillerleri kordonlara doğru uzanırlar. Döllenmenin 21. gününde embriyo kalbi kan pompalamaya başlar. Aynı süreç içinde, trofoblastik kordonların çevresinde anneden gelen kanla beslenen *kan sinüsleri* gelişir. Trofoblast hücreleri giderek artan, uzantılar şeklinde *plasenta villuslarını* oluştururlar. Bunların içine doğru da fetal kapiller uzanır. Böylece, fetal kanı taşıyan villuslar, anne kanını içeren sinüsler tarafından çevrilmiş olur.

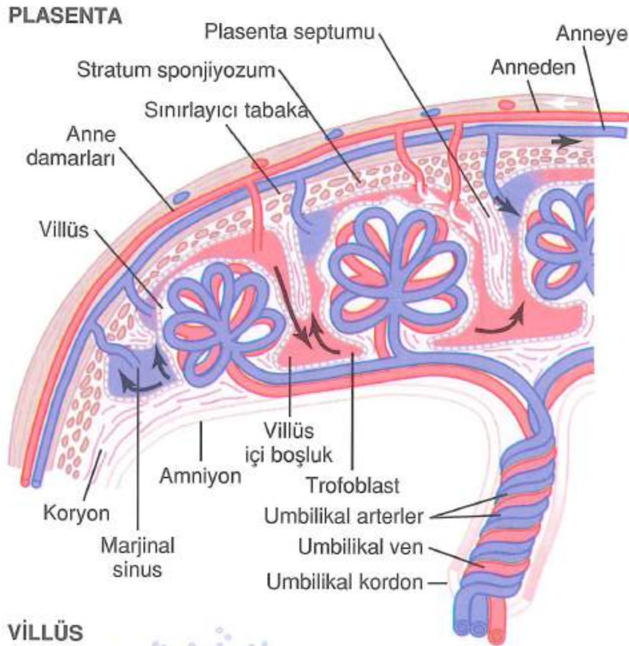
Plasentanın en son yapısal görüntüsü **Şekil 83-5**'de gösterilmektedir. Fetus kanının iki *umblikal arterden* villüs kapillerlerine, oradan da geriye *umblikal venle* fetusa döndüğüne dikkat ediniz. Bu sırada, anne kanı *uterus arterlerinden* villüslerin çevresindeki geniş *maternal sinüslere*, oradan da annenin *uterus venlerine* geri döner. **Şekil 83-5**'in alt bölümünde, gelişmesini tamamlamış plasentada, herbir fetal plasenta villüsündeki plasenta kanı ile villüsleri çevreleyen anne kanı arasındaki ilişki görülmektedir.

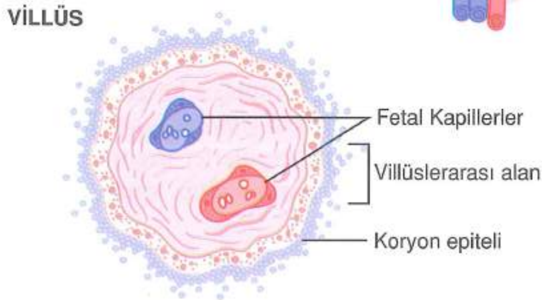
Olgun plasentada villüslerin toplam yüzey alanı, sadece birkaç metrekare olup, akciğer zar yüzeyinden birkaç kat daha azdır. Bununla birlikte, birçok besin maddeleri ve diğer maddeler, plasenta zarını, akciğer alveol zarı ya da vücudun diğer bölgelerindeki kapiller zarlara benzer şekilde difüzyonla geçerler.

PLASENTANIN GEÇİRGENLİĞİ VE ZARIN DİFÜZYON İLETKENLİĞİ

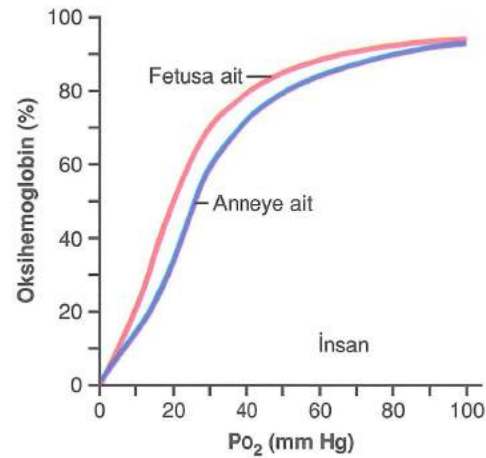
Plasentanın başta gelen işlevi anne kanından fetus kanına besinlerin ve oksijenin, fetus kanından anneye atık ürünlerin difüzyonunu sağlamaktır.

Gebeliğin ilk aylarında, plasenta zarları henüz yeterince gelişmediğinden, oldukça kalındır. Bu nedenle, geçirgenlik de oldukça düşüktür. Plasenta, yeterince büyümediği için yüzey alanı da küçüktür. Buna bağlı olarak toplam iletisi azdır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, geçirgenlik giderek artar. Çünkü zarda difüzyon





Şekil 83-5. *Yukarıda*, olgun plasentanın organizasyonu. *Aşagıda;* villüs kapillerindeki fetal kanla villüs aralıklarındaki anne kanı arasındaki ilişki.



Şekil 83-6. Anneye ait ve fetusa ait kanın oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisi. Belirli bir Po_2 değerinde fetus kanının oksijen taşıma kapasitesi, anne kanındakinden çok daha fazla miktardadır *(Metcalfe J, Moll W ve Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964).*

tabakaları incelmiş ve yüzey alanı yeterince gelişmiştir. **Şekil 83-4**'de gösterildiği gibi plasenta difüzyonunda aşırı derecede artış olur.

Plasenta zarlarında, çok ender de olsa "yırtılmalar" olabilir. Buna bağlı olarak, fetal kan hücreleri anneye geçer veya çok daha ender olarak annenin kan hücreleri fetusa geçebilir. Gerçekten de, plasenta zarı rüptürüne bağlı olarak fetusun anne dolaşımına ciddi şekilde kanadığına ait örneklere nadiren rastlanmaktadır.

Plasenta Zarında Oksijenin Difüzyonu. Plasenta zarında oksijen difüzyonu, pulmoner zarlardaki oksijen difüzyonu ile hemen hemen aynı ilkelerle gerçekleşmektedir. Bu ilkeler Bölüm 40'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Geniş maternal sinüslerde bulunan erimiş oksijenin, fetal kana geçişi *basit difüzyonla* sağlanır. Burada, oksijen basınç farkına bağlı olarak anne kanından fetus kanına doğru geçer. Gebeliğin sonuna doğru, maternal sinüslerde PO_2 değeri ortalama 50 mm Hg ve fetus kanının PO_2 değeri ise, plasentada oksijenlendikten sonra ortalama 30 mm Hg olur. Bu nedenle, plasenta zarlarında oksijen difüzyonuna ait ortalama basınç farkı, yaklaşık 20 mm Hg'dır.

Plasentadan ayrılan fetus kanının PO_2 değeri 30 mm Hg iken, fetusun bu kandan yeterli oksijeni nasıl alabildiği düşünülebilir. Fetus kanının dokulara O_2 taşıma kapasitesi, PO_2 değeri düşük olduğu halde, anne kanındakine eşdeğer düzeydedir. Bu olayda üç nedenden söz edilebilir.

Birincisi, fetustaki hemoglobin tipi, doğumdan önce sentezlenen *fetal hemoglobindir*. **Şekil 83-6**'da anne hemoglobini ile fetal hemoglobinin oksijen ayrışma eğrileri karşılaştırılmaktadır. Görüldüğü gibi, fetal hemoglobin eğrisi, anne hemoglobinine göre sola kaymış durumdadır. Bu da, düşük PO_2 düzeyinde fetal hemoglobinin anne hemoglobinine oranla %20-50'daha fazla oksijen taşıyabileceği anlamına gelir.

İkinci olarak, *fetal kanın hemoglobin konsantrasyonu anneninkinden yaklaşık %50 fazladır*. Bu da, fetus dokusuna daha fazla O_2 taşınmasında belki de birinciden daha önemli bir faktördür.

Üçüncü olarak, Bölüm 41'de anlatılan akciğerlerde CO_2-O_2 değişimiyle ilgili *Bohr etkisi* de, fetal kanda oksijen taşınmasını artıran bir başka önemli etkendir. Hemoglobin, düşük Pco_2'de yüksek Pco_2'de taşıyabileceğinden daha fazla oksijen taşıyabilir. Plasentaya giren fetal kanda büyük miktarda CO_2 bulunur. Ancak bu karbondioksidin büyük bir kısmı fetal kandan anne kanma difüze olur. Karbondioksit kaybı fetal kanı daha alkali yaparken, anne kanına giren CO_2 de onu daha asidik yapar.

Böylece, fetal kanın O_2 bağlama kapasitesi artarken, anne kanında bu kapasitede azalma meydana gelir. Bu nedenle, anne kanındaki O_2 hemoglobinden ayrılmaya

zorlanırken, fetus kanındaki hemoglobinde O_2 artışı gözlenir. Böylece Bohr kayması anne kanında bir yöndeyken, fetal kanda zıt yönde gerçekleşmektedir. Bu iki etki, Bohr kaymasını akciğerlerde oksijen değişiminde olduğundan iki kat daha önemli yapar. Bu nedenle, bu etkiye *çifte Bohr etkisi* adı verilmektedir.

Bu üç faktör yardımıyla, plasentadan ayrılan fetal kanda, PO_2 yalnızca 30 mm Hg olduğu halde, fetus plasenta yoluyla yeterinden fazla miktarda oksijen alabilmektedir.

Miyadındaki tüm plasentanın oksijen için toplam *difüzyon kapasitesi*, zarın iki tarafındaki oksijen basıncı farkının milimetresi (mm Hg) için yaklaşık dakikada 1,2 mililitredir. Bu değer, yenidoğan akciğerlerindeki ile mükemmel bir şekilde karşılaştırılabilir düzeydedir.

Plasenta Zarında Karbondioksit Difüzyonu. Anneye ait dokularda olduğu gibi, fetus dokularında da aynı yoldan sürekli olarak karbondioksit oluşturulmaktadır. Ancak CO_2'in fetusta tek atılma yolu plasenta aracılığı ile anne kanıdır. Fetus kanında Pco_2 anne kanındakine oranla 2-3 mm Hg daha yüksektir. Bu küçük basınç farkı zardan yeterli miktarda karbondioksit difüzyonunu sağlar. Çünkü, CO_2 plasenta zarlarında aşırı çözünürlük özelliğine sahiptir. Bu nedenle de O_2'e oranla 20 kat daha hızlı difüze olabilir.

Plasenta Zarlarında Besinlerin Difüzyonu. Fetusa gerekli diğer metabolik ürünler de fetus kanına, oksijene benzer şekilde difüzyonla geçerler. Örneğin, gebeliğin ileri dönemlerinde, fetus annenin bütün vücudundaki kadar glikoz tüketmektedir. Artan glikoz gereksinimi, plasenta villüsleri boyunca uzanan trofoblast hücreleri tarafından glikozun *kolaylaştırılmış difüzyonla* plasenta zarlarından taşınmasıyla karşılanmaktadır. Yani glikoz, trofoblast hücre zarlarından taşıyıcı molekülle taşınmaktadır. Buna rağmen, fetus kanındaki glikoz düzeyi anne kanındakinden %20-30 daha düşük bulunmaktadır.

Yağ asitlerinin hücre zarlarında çözünürlükleri oldukça yüksek olduğundan, anne kanından fetus kanına geçer. Ancak difüzyonu glikoza oranla daha yavaştır. Bundan dolayı, fetus beslenmek amacıyla glikoz kullanmayı tercih eder. Keton cisimleri, potasyum, sodyum ve klorür iyonları, anne kanından fetüs kanına, görece olarak kolay difüze olurlar.

Atık Ürünlerin Plasenta Yoluyla Atılması. Fetusta oluşan diğer atık ürünler de, karbondioksit gibi difüzyonla fetus kanından anne kanına difüze olurlar ve annenin diğer atık maddeleriyle birlikte vücuttan uzaklaştırılırlar. Bunlar arasında özellikle, *üre, ürik asit, kreatinin* gibi *protein olmayan nitrojenler* en önemlileridir. Fetus kanında üre düzeyi, anne kanındakine göre yalnızca biraz yüksektir. Çünkü, üre plasenta zarlarından kolaylıkla difüze olabilir. Bunun yanında, kreatinin difüzyonu kolay değildir ve fetus kanındaki konsantrasyonu, anne kanına oranla önemli ölçüde yüksektir. Bu nedenle, fetustan atılması başlıca plasenta zarının geçirgenliğine ve difüzyon farkına bağlıdır. Atık maddelerin konsantrasyonları fetus kanında, anne kanına göre daha yüksek düzeyde olduğu için bu maddeler fetus kanından anne kanına sürekli difüze olurlar.

GEBELİKTE HORMONAL FAKTÖRLER

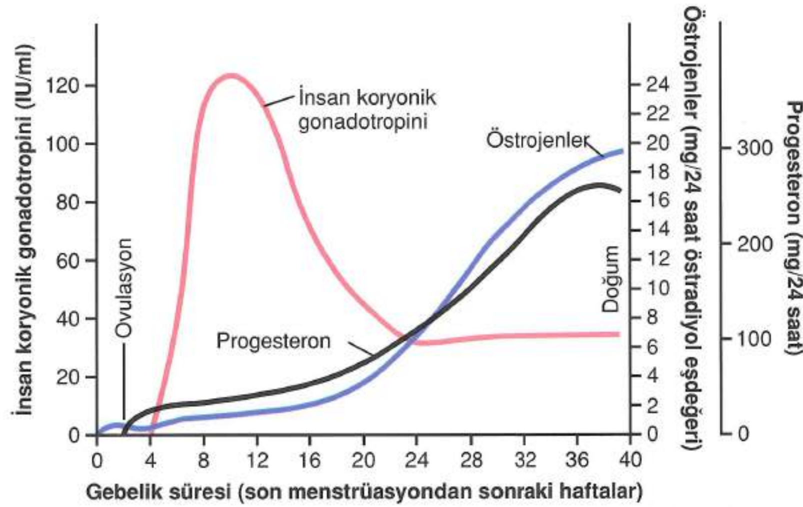
Gebelikte, plasenta büyük miktarlarda *insan koryonik gonadotropini, östrojenler, progesteron* ve *insan koryonik somatomamotropin'lerini* salgılar. Bu hormonların ilk üçü ve belki de dördüncüsü de, hepsi birlikte gebeliğin devamlılığı için gerekli hormonlardır.

İNSAN KORİYONİK GONADOTROPİNİ KORPUS LUTEUMUN VARLIĞINI KORUR VE MENSTRÜASYONU ÖNLER

Menstrüasyon normalde ovulasyondan yaklaşık 14 gün sonra meydana gelir. Bu süreç içinde uterus endometriyumunun büyük bir kısmı uterus çeperinden ayrılarak dışa atılır. Eğer, bu olay yumurtanın gömülmesinden sonra oluşsaydı, gebelik sona erebilir. Oysa, yeni gelişen embriyonik dokular tarafından salgılanan koryonik gonadotropinlerle bu durum engellenmektedir.

Döllenmiş ovumda erken evrelerde, trofoblast hücreler gelişmeye başlar. Bu gelişimle birlikte sinsityotrofoblast hücrelerden anne sıvılarına *insan koryonik gonodotropin hormonu* salgılanmaya başlar. **Şekil 83-7**'de gösterildiği gibi, bu hormonun salgısı ovulasyondan 8-9 gün sonra kanda ölçülebilir. Bu süre, blastosistin endometriyuma yerleşmesinden kısa bir süre sonradır. Daha sonra, salgı hızla yükselir, ovulasyondan 10-12 hafta sonra en üst düzeye ulaşır, sonra yeniden azalmaya başlar ve ovulasyonun 16-20. haftasında oldukça düşük bir değere iner. Bu değer gebeliğin sonuna kadar aynı düzeyde kalır.

İnsan Koryonik Gonadotropininin İşlevleri. İnsan koryonik gonadotropini molekül ağırlığı 39.000 olan glikoprotein yapısında bir hormondur. Yapısal ve işlevsel özellikleri bakımından hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormona benzer. En önemli işlevi, aylık kadın cinsel döngüsü sonunda korpus luteumun küçülmesini engellemektir. Korpus luteumdan birkaç ay normalin üstünde progesteron ve östrojen salgılanmasına neden olur. Bu seks hormonları menstrüasyonu engeller ve endometriyumun sürekli büyümesine ve büyük miktarda



Şekil 83-7. Gebeliğin farklı dönemlerinde, östrojen ve progesteronun salgılanma hızları ve koryonik gonadotropinin konsantrasyonu.

besin depolamasına yol açar. Sonuç olarak, normal kadın cinsel döngüsü sırasında endometriyumda gelişen *desiduaya benzer hücreler*, blastosist implante olduktan sonra genişlemiş ve besleyici gerçek *desidual hücrelere* dönüşürler.

Gebelik başladıktan 1 ay veya biraz daha sonra korpus luteum, insan koryonik gonadotropininin etkisi altında, başlangıç büyüklüğünün yaklaşık iki misli büyüme gösterir. Korpus luteumun östrojen ve progesteron salgısı devam eder. Böylece, uterus endometriyumu, erken dönemde fetus dokularının gelişimi için gerekli olan desidual niteliğini devam ettirir.

Eğer, korpus luteum yaklaşık gebeliğin 7. haftasından önce uzaklaştırılacak olursa, her zaman spontan düşük meydana gelir. Bazı durumlarda, 12. haftaya kadar da düşük görülebilir. Bu sürenin sonunda, plasentanın kendisi yeterli miktarlarda östrojen ve progesteron salgılayarak gebelik döneminin geri kalan sürecinde gebeliği sürdürür. Korpus luteum gebeliğin 13. ila 17. haftasından sonra yavaşça küçülmeye başlar.

İnsan Koryonik Gonadotropini Uyarısı ile Fetal Testisler Testosteron Üretirler. İnsan koryonik gonadotropini erkek fetusun testislerinde de interstisyel hücrelere uyarıcı etki gösterir. Bu nedenle, erkek fetusların testislerinde doğuma kadar testosteron yapımı görülür. Gebelikte bu az miktardaki testosteron salgısı, fetusta kadın organları yerine erkek cinsel organlarının gelişmesini sağlar. Gebeliğin sonuna doğru, fetus testislerinden salgılanan testosteron, testislerin skrotuma inmesini sağlar.

PLASENTADAN ÖSTROJEN SALGILANMASI

Plasenta, korpus luteum gibi, hem östrojen hem de progesteron salgılar. Histokimyasal ve fizyolojik çalışmalarda diğer plasenta hormonları gibi bu iki hormonun da *sinsisyal trofoblast* hücrelerden salgılandığı belirlenmiştir.

Şekil 83-7'de gösterildiği gibi, gebeliğin sonuna doğru, plasenta östrojenlerinin günlük yapımı annedeki normal yapıma göre, yaklaşık 30 kat kadar artar. Bunun yanında, plasentanın östrojen salgısı, överlerden salgılanan östrojenden pekçok yönden oldukça farklılık gösterir. Bunlardan en önemlisi, plasentadan salgılanan östrojenler plasentadaki temel substratlardan kendi kendine sentezlenmezler. Bunun yerine, hemen tamamen annenin ve fetusun adrenal bezlerinde bulunan, androjenik steroit bileşikler olan *dehidroepiandrosteron* ve *16-hidroksidehidroepiandrosteron'dan* yapılırlar. Bu zayıf androjenler kan yoluyla plasentaya taşınırlar ve trofoblast hücreleri tarafından östradiyol, östron ve östriyole dönüştürülürler. (Fetusun böbreküstü bezi korteksi son derece gelişmiştir. Bezin %80'ini *fetal zon* adı verilen bölge oluşturur. Bu bölgenin başlıca işlevi gebelik süresince dehidroepiandrosteron salgılamaktır.)

Gebelikte Östrojenin İşlevleri. Östrojen hormonlarının annede çoğunlukla üreme ve ilgili organlar üzerinde proliferatif etkili olduğu, daha önce Bölüm 82'de tartışılmıştır. Gebelik süresince aşırı miktarlarda salgılanan östrojenlerin etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz: (1) Anne uterusunun gelişimine neden olur, (2) annede memelerin büyümesini ve memede duktal yapının gelişmesini sağlar ve (3) annede dış genital organların gelişmesine yol açar.

Buna ek olarak, östrojenler annenin pelvis ligamentlerini gevşetir. Böylece sakroilyak eklemler gevşer ve simfizis pubis daha elastik hale gelir. Bu değişimler, fetusun doğum kanalından geçişini kolaylaştırır. Gebelik sürecinde östrojenlerin fetus gelişimiyle ilgili unutulmaması gereken birçok önemli özelliği vardır. Örneğin, embriyonun erken dönemlerinde hücrelerin çoğalmasını hızlandırır ve embriyonun büyümesini sağlar.

PLASENTADAN PROGESTERON SALGILANMASI

Progesteronda gebelik için çok önemli ve gerekli bir hormondur. Gerçekte önemi, östrojenle eşdeğer kabul edilebilir. **Şekil 83-7**'de gösterildiği gibi, progesteron gebeliğin başlangıcında korpus luteumdan orta miktarlarda, daha sonra plasenta tarafından aşırı miktarlarda salgılanır.

Progesteronun, gebeliğin normal ilerleyişi yönünden özgül etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Progesteron uterus endometriyumunda desidual hücrelerin gelişmesine neden olur. Bu hücreler embriyonun erken evrelerde beslenmesinde önemli rol oynarlar.
2. Progesteron gebe uterusta kasılabilirliği azaltır. Bu olay spontan düşüklere yol açan uterus kasılmalarını engeller.
3. Progesteron implantasyondan önce, annenin uterus ve fallop kanallarındaki salgılarını özgül olarak artırarak *morula* (blastuladan önceki 16-32 blastomerlik küresel kütle) ve *blastosistlerin* gelişmesi için gerekli olan uygun besin maddelerini sağlar. Ayrıca embriyonun gelişiminin erken döneminde hücre bölünmesini etkilediğine de inanılmaktadır.
4. Gebelik sırasında salgılanan progesteron, daha sonra tartışılacağı gibi, annenin memelerini laktasyona hazırlayan östrojene yardım eder.

İNSAN KORYONİK SOMATOMAMOTROPİNİ

İnsan koryonik somatomamotropini, molekül ağırlığı yaklaşık 22.000 olan bir proteindir. Hormonun plasentadan salgılanması, gebeliğin yaklaşık 5. haftasında başlar. Hormonun salgılanması, gebeliğin ilerlemesiyle plesanta ağırlığının artışıyla orantılı olarak giderek artar. Koryonik somatomamotropinin işlevleri kesin olarak bilinmemekle beraber, hormonun diğer gebelik hormonlarının tümünden çok daha fazla miktarlarda salgılandığı saptanmıştır. Bu hormonun pekçok olası önemli etkileri vardır.

İlk olarak, çeşitli hayvanlara verildiğinde, memelerin kısmen geliştiği ve bazı durumlarda süt oluşumunu sağladığı gözlenmiştir. Bu etki hormona ait ilk keşfedilen işlevsel özellik olduğundan ilk önceleri, *insan plasenta laktojeni* adı verilmiş ve prolaktine benzer etkileri olduğuna inanılmıştır. Ancak, insanda laktasyonu artırmak amacıyla kullanıldığında, sonuç başarısız olmuştur.

İkinci olarak, hormon büyüme hormonuna benzer zayıf etkilere sahiptir. Büyüme hormonu gibi, dokularda protein depolanmasına neden olur. Hormonun kimyasal yapısı da büyüme hormonuna benzerlik gösterir. Ancak, büyümeyi hızlandırabilmesi için büyüme hormonuna göre 100 kat fazla hormonun kullanılması gerekir.

Üçüncüsü, insan koryonik somatomamotropini, annede insülin duyarlılığının azalmasına ve buna bağlı olarak glikoz kullanımının azalmasına neden olur. Bu şekilde fetusa büyük miktarlarda glikoz sağlanmaktadır. Çünkü, glikoz fetusun büyümesi için gerekli enerjinin sağlanmasında kullanılan başlıca substrattır. Bu da hormonun önemini açıklar. Bunun ötesinde, hormon annenin yağ depolarından serbest yağ asidlerini harekete geçirerek, anne metabolizmasına alternatif enerji kaynağı sağlar. Bu nedenle, insan koryonik somatomamotropinin anne ve fetus beslenmesinde özel önem taşıyan genel bir metabolik hormon olduğuna inanılmaktadır.

Gebelikteki Diğer Hormonal Faktörler

Annenin cinsellikle ilgili olmayan tüm endokrin bezleri de gebeliğe karşı belirgin tepkiler gösterir. Bu özellikle annede metabolik yükün artmasından kaynaklanır. Ancak, olayın bir başka nedeni plasenta hormonlarının hipofiz ve diğer endokrin bezler üzerindeki etkilerine de bağlanabilir. Dikkat çeken etkilerin başlıcaları şunlardır.

Hipofiz Salgısı. Gebelik süresince önhipofiz bezi en az %50 oranında büyür; özellikle kortikotropin, tirotropin ve prolaktin hormonlarının yapımı artar. Buna karşılık, folikül uyarıcı hormon ve luteinizan hormon salgıları da hemen hemen tamamen baskılanır. Baskılanma olayı, plasentadan salgılanan östrojen ve progesteronun baskılayıcı etkisi sonucunda ortaya çıkar.

Kortikosteroit Salgısı Artış Gösterir. Adrenokortikal *glukokortikoidlerin* salgı hızı, gebelik boyunca orta derecede artış gösterir. Bunun sonucu olarak, anne dokularındaki amino asitler mobilize olarak fetus dokularının sentezinde kullanılırlar.

Gebe kadında *aldosteron* salgısı, normale göre yaklaşık iki misli yüksektir. Gebeliğin sonunda hormon düzeyi en yüksek noktaya ulaşır. Gebelikte artan aldosteron ve östrojenler birlikte böbrek tübüllerine etki ederek, aşırı miktarda Na^+ geriemilimine neden olurlar. Sonuçta, gebe kadında sıvı tutulması artar ve çoğu kez gebelikle uyarılan hipertansiyona neden olur.

Tiroid Bezi Salgısı Artış Gösterir. Gebelik sürecinde, annenin tiroid bezi genellikle %50'nin üstünde bir büyüme gösterir. Buna uygun olarak da tiroksin yapımı artar. Tiroksin salgısındaki artış kısmen *insan koryonik gonadotropinlerinin* tirotropik etkisi sonucunda, küçük bir kısmı da plasentadan salgılanan özgül bir tiroid uyarıcı hormon olan *insan koryonik tirotropini* tarafından sağlanmaktadır.

Paratiroit Bezlerin Salgıları Artış Gösterir. Gebelik döneminde genellikle annede paratiroid bezi büyür. Bu olay özellikle, annenin kalsiyumdan fakir diyetle beslenmesi sonucunda belirginleşir. Bezlerin büyümesi anne kemiklerinden kalsiyum çekilmesine neden olur. Kemiklerden serbestlenen kalsiyum iyonları hem fetus kemiklerinin gelişiminde, hem de annede hücredışı sıvı

kalsiyum konsantrasyonunun normal düzeyde kalmasında rol oynar. Paratiroid hormon salgısı doğumdan sonra, laktasyon süresince daha yoğun artış gösterebilir. Çünkü, büyüyen bebeğin fetustan kat kat fazla kalsiyum gereksinmesi vardır.

Overler ve Plasentadan "Relaksin" Salgısı. Overin korpus luteumundan ve plasentadan östrojen ve progesteron hormonlarının yanı sıra relaksin adı verilen bir hormon salgılanır. Hormonun salgılanması insan koryonik gonadotropinlerinin uyarıcı etkisiyle artış gösterir. Aynı anda korpus luteumdan ve plasentadan büyük miktarlarda östrojen ve progesteron da salgılanır.

Relaksin, molekül ağırlığı yaklaşık 9000 olan 48 amino asitlik bir polipeptittir. Östrus dönemindeki sıçan ve kobaylara bu hormon enjekte edildiğinde, simfizis pubis ligamentlerinin gevşediği belirlenmiştir. Ancak bu etki gebe kadında çok zayıftır ya da hiç görülmemektedir. Gerçekte, pelvis ligamentlerinin gevşemesi, büyük bir olasılıkla östrojenlerin etkisi altında olmaktadır. Bunun yanında, relaksinin doğum sırasında gebe kadının serviksini yumuşattığı da öne sürülmektedir. Relaksinin ayrıca vazodilatatör etki ile, gebede böbrek gibi çeşitli dokulardaki kan akımı artışına katkı sağladığı, venöz dönüşü ve kalp debisini artırdığı düşünülmektedir.

Anne Vücudunun Gebeliğe Yanıtı

Annenin fetusa ve aşırı salgılanan gebelik hormonlarına karşı tepkileri içinde en belirgin olanı, cinsel organların büyümesidir. Örneğin, uterus ağırlığı 50 gramdan yaklaşık 1100 grama çıkarken, memelerin büyüklüğü ortalama iki kat artar. Bu dönem içinde vajina genişler ve introitus daha geniş açılma gösterir. Ayrıca, çeşitli hormonların etkisi altında kadında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bazen ödem, akne ve erkeksi görüntü ya da akromegalik özellikler ortaya çıkabilir.

Gebe Kadında Ağırlık Artışı

Gebelik süresince ortalama ağırlık artışı yaklaşık 11-16 kg'dır. Ağırlığın çoğu özellikle, son iki trimesterde kazanılır. Bunun yaklaşık 3,5 kg'ı fetus, 2 kg'ı amniyon sıvısı, plasenta ve fetal zarlara aittir. Uterus ortalama 1,5 kg, memeler de 1 kg arttığından geriye 3-8 kg'lık artış kalmaktadır. Bunun 2 kg'ı kan ve hücredışı sıvıya aittir. Geri kalan 1-6 kg'ı ise genelde yağ birikimidir. Doğumdan sonra birkaç gün içinde fazla sıvı idrarla kaybedilir. Bu sıvı kaybının nedeni plasentadan salgılanan hormonların devre dışı kalmasıdır.

Gebelik döneminde kadınların genellikle yemek yeme istekleri çok fazladır. Bunun nedeni kısmen besin maddelerinin anneden kan yoluyla fetusa geçmesi, kısmen de hormonal faktörlerle ilgilidir. Gebe kadınlarda dikkat edilmemesi halinde, normal 11-16 kg yerine 34 kg'a varan kilo artışları olabilir.

Gebelik Döneminde Metabolizma

Gebelik sırasında tiroksin, adrenokortikal hormonlar, seks hormonları gibi pekçok hormonda artışa bağlı olarak, gebe kadında bazal metabolizma hızı, gebeliğin ikinci yarısında %15 kadar yükselir. Bu nedenle, kadın aşırı sıcaklık duygusu hisseder. Ayrıca, fazladan taşınan yük nedeniyle de kas aktivitesinde normalden fazla enerji tüketilmektedir.

Gebelikte Beslenme

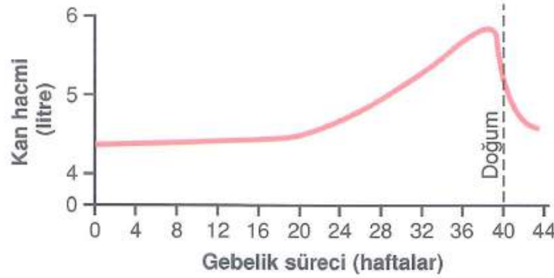
Fetusun en çok büyüdüğü dönem, gebeliğin son trimesteridir. Son iki ayda fetusun ağırlığı yaklaşık iki katına çıkar. Doğal olarak, annede gebeliğin son aylarında gastrointestinal kanaldan fetusa gerektiği kadar protein, kalsiyum, fosfat ve demir absorpsiyonu yapılamaz. Bunun yanında, gebeliğin sonuna doğru gereksinimi artan bu maddeler, gebeliğin başlagıcından itibaren büyük bir bölümü annenin depo organlarında, bir kısmı da plasentada olmak üzere depolanmış olarak bulunur.

Eğer gebe kadının diyetinde yeterli besin maddeleri bulunmazsa, annede pekçok eksiklik ortaya çıkabilir. Kalsiyum, fosfat, demir ve vitamin yetersizliği sıklıkla görülmektedir. Örneğin, fetusta kan yapımı için 375 mg demire gereksinim vardır. Buna ek olarak, annede fazladan kan yapımı için 600 mg daha demir gerekir. Gebelik öncesinde, annede hemoglobin demiri dışında depo edilmiş demir miktarı 100 mg'dır ve hiç bir zaman 700 mg'ın üstüne çıkmaz. Bu nedenle, besinlerle yeterince demir almayan kadınlarda *hipokrom anemi* gelişmesi sıktır. Bunun yanında, gebelikte demir kadar alınması gerekli bir başka madde D vitaminidir. Çünkü, fetusun kullandığı toplam kalsiyum miktarı az olsa bile, D vitamini eksikliğinde gastrointestinal kanaldan kalsiyum emilimi oldukça azdır. Son olarak, bebeğin doğumundan kısa bir süre önce, annenin diyetine K vitamini eklenir. Böylece bebek için yeterli miktarda protrombin sağlanmış olur ve bu da kanamaları, özellikle doğum sırasında olabilecek beyin kanamalarını önler.

Gebelik Süresince Annenin Dolaşım Sistemindeki Değişiklikler

Gebelikte Plasentadan Kan Akımı ve Annenin Kalp Debisi Artar. Gebeliğin son ayında, plasentanın maternal dolaşımında kan akım hızı yaklaşık 625 ml/dak civarındadır. Buna metabolizmadaki genel artış eklendiğinde annenin kalp debisi, gebeliğin 27. haftasında normale göre %30-40 artış gösterir. Ancak açıklanamayan nedenlerle kalp debisi gebeliğin son 8 haftasında normalin biraz üstünde olacak kadar düşer. Oysa aynı dönem içinde uterus kan akımı yüksektir. Kalp debisinin, diğer dokulardaki kan akımının düşmesi sonucu, normale yakın düzeyde tutulduğu düşünülmektedir.

Gebelikte Annenin Kan Hacmi Artar. Annenin kan hacmi doğumdan hemen önce normal değerin %30 kadar üzerindedir. Bu artış **Şekil 83-8**'de görüldüğü gibi, özellikle gebeliğin 2. yarısında meydana gelir. Kan hacmindeki bu artışın başlıca nedeni, aldosteron ve östrojenlerin artmasıdır. Çünkü, gebelikte artan bu hormonlar böbreklerde sıvı tutulmasına yol açarlar. Bunun yanında, kemik iliğinde aktivitenin artması, sıvı hacmindeki artışa paralel olarak,



Şekil 83-8. Gebeliğin annenin kan hacmine etkisi.

eritrosit yapımının artmasına neden olur. Böylece, bebeğin doğumu sırasında, annenin dolaşım sisteminde fazladan yaklaşık 1-2 litre kan bulunur. Doğum sırasında bunun sadece dörtte biri eksildiğinden, bu özellik anne için güvenlik faktörü olarak kabul edilebilir.

Gebelikte Annede Solunum Artar. Gebe kadında bazal metabolizma hızı ve ağırlığın artması oksijen tüketiminde, doğumdan hemen önce normale göre %20 artışa yol açar. Karbondioksit oluşumu da buna uygun olarak artar. Bu etkiler, annede solunum dakika hacminin artmasına yol açar. Gebelik sırasında yüksek düzeydeki progesteronun solunumu daha da arttırdığı kabul edilmektedir. Çünkü, progesteron solunum merkezinin karbondiokside duyarlılığını artırır. Sonuçta, gebe kadında dakikada ventilasyonun yaklaşık %50 oranında arttığı, arteryel Pco_2 değerinin de birkaç mm Hg daha aşağıda olduğu görülür. Bunun yanında, uterusun büyümesi karın içi organlarının yukarı doğru itilmesine yol açtığından, diyaframın hareketi kısıtlanmaktadır. Bu nedenle, yeterli ventilasyonu sağlamak amacıyla solunum hızı artar.

Gebelikte Annede Böbrek İşlevleri

Gebe kadında idrar oluşum hızı genellikle hafifçe yüksektir. Çünkü, sıvı alımı artmış ve atılma ürünleri çoğalmıştır. Buna ek olarak, böbrek işlevlerinde pekçok değişiklik de meydana gelmektedir.

Öncelikle, böbrek tübüllerinde sodyum, klorür ve su geri emilim kapasitesi yaklaşık %50 oranında artar. Bu artışın ana nedeni, plasenta ve adrenal korteksin steroit hormon sentezini artırmasıdır.

İkinci olarak, renal vazodilatasyon nedeniyle gebelikte renal kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı %50 oranında artar. Renal vazodilatasyonun mekanizması bilinmemekle birlikte, nitrik oksit artışının veya over kaynaklı relaksin hormonunun katkısı üzerinde durulmaktadır. Glomerül filtrasyon hızındaki artış tuzun ve suyun tübülde geriemiliminin artışı ile dengelenir. Bu nedenle normal bir gebede, yaklaşık 2 kg kadar fazla su ve tuz birikimi olur.

Amniyon Sıvısı ve Oluşumu

Normalde amniyon sıvsı (uterusun içinde yer alan ve fetusun yüzdüğü sıvı) hacmi 500 ml ile 1 litre arasında değişir. Ancak bu miktar birkaç ml ile litrelerce miktar arasında bulunabilir. İzotop araştırmaları, amniyon sıvısının her üç saatte bir tamamen yenilendiğini, sodyum ve potasyum elektrolitlerinin de her 15 saatte bir değiştiğini göstermiştir. Sıvının büyük bölümü, fetus böbreklerinden çıkan sıvıları içerir. Aynı şekilde, fetus akciğerleri ve gastrointestinal sistemlerinden de belirli miktarda sıvı emilimi gerçekleşebilir. Bunun yanında, fetus uterus içinde ölmüş olsa bile, amniyon sıvısının değişimi yine de devam eder; bu durum, sıvının çoğunlukla doğrudan amniyotik zarlarda oluşup absorbe edildiğini kanıtlar.

Preeklampsi ve Eklampsi

Gebe kadınların yaklaşık yüzde 5'inde, *gebeliğe bağlı hipertansiyon,* gebeliğin son birkaç ayında arteryel kan basıncında hızlı bir artışla birlikte idrarla büyük miktarlarda protein kaybına yol açabilir. Bu durum *preeklampsi* veya *gebelik toksemisi* olarak tanımlanır. Genelde, annede böbreklerin su ve tuz tutması sonucu, ağırlık artışı, ödem ve hipertansiyon oluşumu ile tanımlanır. Buna ek olarak vasküler endotel işlevlerinde bozulma görülür. Ayrıca, anne vücudunun pekçok bölgesinde arteryel spazmlar görülür. Arteryel spazm görülen en önemli organlar böbrekler, beyin ve karaciğerdir. Böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı, normal gebe kadındaki değişikliklerin tam tersine azalır. Böbreğe etkiler arasında glomerüler yumağın, bazal zarda protein birikimi sonucu kalınlaşması da yer alır.

Preeklampsinin plasenta hormonlarının ya da böbreküstü bezi hormonlarının aşırı salgılanması sonucu geliştiğini kanıtlamaya yönelik birçok çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın temelinde hormonal bir neden olduğu kanıtlanamamıştır. Bir başka kurama göre preeklampsinin nedeni, fetusun varlığına bağlı gelişen bir tip alerji ya da otoimmünitedir. Gerçekten de, bebeğin doğumunu takiben birkaç gün içinde akut semptomlar kaybolmaktadır.

Preeklampsinin *plasentanın yeterince kanlanmaması* nedeniyle geliştiğini gösteren kanıtlar da vardır. Bu koşullarda plasentadan serbestlenen maddeler, annenin vasküler sisteminde endotel işlev bozukluğu yapar. Normal plasenta gelişimi sırasında uterus endometriyumunda arteriyoller trofoblastlarla çevrelenir. Anne arteriyolleri kan akımına karşı düşük dirençli bölgelere dönüşürler. Preeklampsili hastalarda anne arteriyolleri bu uyum değişikliğini gösteremez. Bunun nedeni henüz bilinmemektedir. Plasentaya gelen kan miktarında yetersizlik vardır. Bu, sonuçta plasentadan annenin dolaşımına geçen çeşitli maddelerin serbestlenmesine ve damar endoteli işlevlerinin bozulmasına, böbrek kan akımının azalmasına, aşırı su ve tuz birikimine ve kan basıncı artışına neden olur.

Plasenta kan akımında azalma ile annede endotel işlev bozukluğu arasında bağlantıyı oluşturan faktörler henüz belirlenmemiştir, ancak bazı deneysel çalışmalar, *tümör nekroz faktör-α ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin* düzeylerindeki artışın bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Anjiyogenezi (damar gelişimi) engelleyen plasenta faktörlerinin de inflamatuvar sitokinleri artırdığı ve bunun preeklamsi gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir.

Örneğin, preeklampside anti-anjiyojenik proteinler olan *çözünebilir fms ile ilişkili tirozin kinaz 1 (s-Fltl)* ve *çözünebilir endoglin proteinleri* kanda artar. Anjiyogenezi engelleyen bu proteinler plasenta iskemisi veya hipoksisi sonucu salgılanır ve anne dolaşımına geçerler. Endoglin ve s-Fltl bir çok etkiyle anne vasküler endotelinin işlevini bozar. Bunun sonucunda hipertansiyon, proteinüri ve preeklamsinin diğer sistemik belirtileri ortaya çıkar. Bununla birlikte, iskemik plasentadan salgılanan çeşitli faktörlerin preeklamsideki birçok kardiyovasküler ve renal anomaliye nasıl yol açtığı hala bilinmemektedir.

Eklampsi, preeklampside görülen etkilerin aşırı düzeyde ortaya çıkmasıdır. Vücuttaki tüm damarlarda aşırı spazm oluşur, annede klonik konvülziyonları bazen koma izler. Böbrek debisi çok azalır, karaciğer işlev yapamaz, çoğu kez aşırı hipertansiyon ve genel bir zehirlenme tablosu hakim olur. Genellikle, doğumdan kısa bir süre önce ortaya çıkan bu durum tedavi edilmezse eklamptik hastaların çoğu ölür. Bunun yanında, etkisini hızla gösteren vazodilatatör ilaçlar uygun dozda ve acilen kulanıldığında, arteryel basınç normale döner. Gebeliğin de derhal sona erdirilmesiyle, (gereğinde sezaryenle) anne mortalite oranı % l'e, hatta daha aza indirilebilir.

DOĞUM

DOĞUMA YAKIN DÖNEMLERDE UTERUS UYARILABİLİRLİĞİNDE ARTIŞ

Doğum, basitçe bebeğin dünyaya gelmesidir. Gebeliğin sonuna doğru uterus uyarılabilirliği giderek artış gösterir, sonunda kuvvetli ritmik kasılmalarda bebeği dışarı doğru iter. Uterus aktivitesindeki bu artışın gerçek nedeni henüz bilinmemektedir. Ancak, doğumda kasılmaların zirveye ulaşmasında etkin faktörler iki büyük grupta toplanmaktadır: Birincisi, uterus kasında uyarılmayı artıran hormonal değişimler, ikincisi de ilerleyen mekanik değişimlerdir.

Uterus Kasılmalarını Artıran Hormonal Faktörler

Östrojenlerin Progesterona Oranla Artışı. Gebelik süresince progesteron hormonu uterus kasılabilirliğini baskılayarak fetusun atılmasını engeller. Tersine östrojenler kısmen, bitişik uterus düz kasları arasındaki yarık bağlantıların sayısını artırarak, kısmen de bilinmeyen nedenlerle uterus kasılmalarını artırır. Her iki hormon da gebelik boyunca giderek artan konsantrasyonlarda salgılanır. Ancak, yedinci aydan sonra östrojen artışı devam ederken, progesteron salgısı değişmeden kalır, hatta hafifçe azalır. Bu nedenle, gebeliğin sonuna doğru, *östrojenin progesterona oranının* artması, uterus kasılmalarındaki artıştan kısmen de olsa sorumlu olduğu öne sürülmüştür.

Oksitosin Uterus Kasılmasını Sağlar. Oksitosin nörohipofizden salgılanan, özgül olarak uterus kasılmasına neden olan bir hormondur (Bölüm 76'ya bakınız). Doğuma yakın dönemlerde, uterus kasılmalarında artışa yol açabilecek dört önemli neden olduğuna inanılmaktadır:

1. Gebeliğin son birkaç ayı içinde, uterus kaslarında oksitosin reseptörleri artar. Buna bağlı olarak uterusun oksitosine duyarlığı fazlalaşır.
2. Doğum sırasında nörohipofizden oksitosin salgı hızı önemli ölçüde artar.
3. Hipofizektomili hayvanlar yavrularını zamanında dünyaya getirseler de doğum olayı uzar.
4. Hayvan deneyleri, uterus serviksinin doğumda olduğu gibi, uyarılması ve gerilmesi sonucunda, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinden nörojenik bir refleksin başlatıldığını ve arka hipofiz bezinden (nörohipofiz) oksitosin salgısının arttığını göstermiştir.

Fetal Hormonların Uterusa Etkileri. Fetusun hipofiz bezinden giderek artan oksitosin salgılanmasının da uterusun uyarılmasında etkili olabileceği beklenir. Aynı şekilde, fetusun adrenal bezinden salgılanan yüksek dozdaki kortizol de uterus üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabilir. Buna ek olarak, fetal zarlar doğum sırasında yüksek konsantrasyonda prostaglandin salgılarlar. Bunların da uterusta kasılma şiddetini artırdığı düşünülmektedir.

Uterus Kasılmalarını Artıran Mekanik Faktörler

Uterus Kaslarının Gerilmesi. Düz kaslı organların basitçe gerilmesi genellikle onların kasılmalarına yol açar. Ayrıca, fetusun hareketleri ile uterusta tekrarlayan, aralıklı gerilmeler de düz kasta kasılmaya yol açar. Özellikle ikizlerin tek çocuğa göre yaklaşık *19 gün* önce doğması, uterus kasılmalarının başlamasında mekanik gerilmelerin önemini vurgular.

Serviksin Gerilmesi ya da İritasyonu. Uterus serviksinin gerilmesi ya da iritasyonunun, uterus kasılmalarının başlamasında özel bir önemi olduğunu düşündüren birçok neden vardır. Örneğin, doğum uzmanları çoğu kez zarları delerek doğuma yardımcı olurlar. Bu şekilde bebeğin başı, serviksi diğer yöntemlerden daha büyük kuvvetle gerer.

Servikal uyarılmaya bağlı olarak uterus gövdesinin uyarılma mekanizması bilinmemektedir. Serviks sinirlerinin uyarılması ya da gerilmesi uterus gövdesine ulaşan refleksleri başlatabilir ya da doğrudan miyojenik iletiyle sinyaller uterus serviksinden uterus gövdesine ulaşabilir.

DOĞUMUN BAŞLAMASI—BİR POZİTİF GERİBİLDİRİM MEKANİZMASI

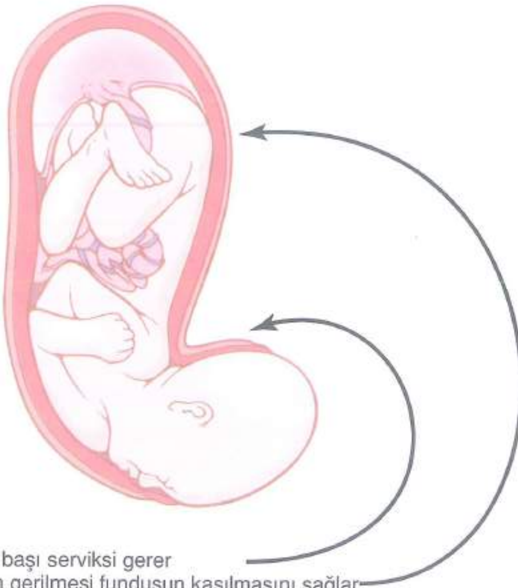
Gebelik ayları boyunca, uterus dönemsel, zayıf, ritmik kasılmalar gösterir. Bu kasılmalara *Braxton Hicks kasılmaları* adı verilir. Bu kasılmalar gebeliğin sonuna doğru giderek artış gösterir. Daha sonra, aniden değişir ve birdenbire, birkaç saat içinde çok kuvvetlenir. Kuvvetli kasılmalar serviksi germeye başlar ve daha sonra bebeği doğum kanalına iterek doğuma neden olur. Bu olaya *doğum*; doğumu sağlayan kuvvetli kasılmalara da *doğum kasılmaları* adı verilir.

Uterusta başlayan yavaş ve zayıf ritmik kasılmaların nasıl birden kuvvetli doğum kasılmalarına dönüştüğü bilinmemektedir. Ancak, fizyolojik kontrol sistemleriyle ilgili diğer çalışmalara dayanılarak, doğum olayının başlamasını açıklayan bir *pozitif geribildirim* teorisi geliştirilmiştir. Bu teoriye göre, serviksin fetus başıyla gerilmesi, uterus gövdesinde giderek artan kasılmalara neden olan güçlü bir refleks oluşturur. Bu kasılmalarla bebek öne doğru itilir ve serviks daha fazla gerilir. Bu etki uterusta daha şiddetli pozitif geribildirim oluşturur. Böylece, olay tekrar tekrar bebek doğana kadar yinelenir. **Şekil 83-9**'da bu teori gösterilmiştir, aşağıda bu teoriyi destekleyen bulgular sıralanmıştır.

Öncelikle, doğum kasılmaları tümüyle pozitif geribildirim kurallarına uymaktadır. Şöyle ki, uterus kasılmaları başladıktan ve kritik değeri aştıktan sonra, herbir kasılma bir sonraki kasılmayı şiddetlendirerek en yüksek etkiye ulaştırır. Bölüm l'den anımsanacağı gibi pozitif geribildirim mekanizması, kontrol sistemlerinde kritik bir değerden sonra, kazancın giderek büyümesi ilkesine dayanır.

İkinci olarak, doğum süresince uterus kontraksiyonlarını artıran iki tip pozitif geribildirim vardır: (1) Serviksin gerilmesi uterus gövdesinin bütünüyle kasılmasına neden olmaktadır. Bu da bebeğin başını aşağı doğru iten ve serviksin daha fazla gerilmesine yol açan bir etkendir. (2) Serviksin gerilmesi, hipofiz bezinden oksitosin salgılanmasına ve buna bağlı olarak uterus kasılabilirliğinin daha fazla artmasına neden olmaktadır.

Teoriyi özetlersek, gebeliğin sonuna doğru uterus kasılabilirliğini artıran pek çok faktörün varlığını ön görebiliriz. Sonuç olarak, uterus kasılmalarından biri uterusu, özellikle serviksi uyaracak kadar kuvvetli olduğunda, uterusun kasılabilirliği pozitif geribildirim ile daha da artar; birbirini izleyen kasılmalar giderek güçlenir ve işlem olay tamamlanıncaya kadar sürer. Doğum sırasında, kasılmalar giderek artarken, birçok yalancı sancıda bu kasılmalar neden birden sönmektedir sorusu da akla gelebilir. Burada, pozitif geribildirimin sürekliliği için *her* yeni pozitif geribildirim döngüsünün bir öncekinden daha kuvvetli olması gerektiğini hatırlayalım. Eğer, doğum başladıktan sonra bazı kasılmalar uterusu yeterince uyaramıyorsa pozitif geribildirim gittikçe geriler, böylece doğum kasılmaları sönebilir.



Şekil 83-9. Doğum sırasında güçlü kasılmaların gerçekleşmesini açıklayan teori.

DOĞUM SIRASINDA KARIN KASLARININ KASILMALARI

Doğum süresince uterus kasılmalarının kuvvetlenmesiyle, hem uterus, hem de doğum kanalından ağrı sinyalleri gönderilir. Bu sinyaller ağrı duyusu yaratmanın yanında omurilikten kaynaklanan nörojenik reflekslerle karın kaslarında şiddetli kasılmalara da yol açarlar. Abdominal kasılmaların bebeğin kuvvetle ilerlemesinde katkısı büyüktür.

Doğum Mekaniği

Doğum sırasında uterus kasılmaları, uterus fundusunun tepesinden başlayarak, aşağıya uterus gövdesine doğru ilerler. Kasılmanın şiddeti tepede ve gövdede büyük, uterusun servikse komşu alt segmentinde zayıftır. Bu nedenle, her uterus kasılması bebeği servikse doğru iten bir baskı yapar.

Doğumun erken dönemlerinde kasılmalar her 30 dakikada bir gelebilir. Doğum ilerledikçe kasılmalar bir ila üç dakikada bir gelmeye başlar. Kasılmaların şiddeti gittikçe artar ve kasılmalar arasında ancak kısa bir gevşeme süresi kalır. Bebeğin doğuşu sırasında uterus ve abdominal kasların birlikte kasılmaları, her kuvvetli kasılmada fetusa yaklaşık 12 kg'lık bir kuvvet uygular.

Neyse ki, doğum kasılmaları aralıklıdır. Eğer kasılmalar sürekli olsaydı, kuvvetli kasılmalar plasenta kan akımına karşı direnci artırıp hatta zaman zaman durdurarak fetusun ölümüne yol açabilirdi. Gerçekten de, oksitosin gibi çeşitli uterus uyaranlarının aşırı dozda kullanımı uterusta ritmik kasılmalar yerine spazm yaratarak fetusun ölümüne yol açabilir.

Doğumların %95'inde, bebeğin başı dışarı çıkan ilk bölümdür; kalan doğumlar *makat* gelişi gösterir. Bebeğin doğum kanalına ilk önce kalçası veya ayakları ile girmesine makat gelişi denir.

Baş bir kama gibi doğum yapılarını genişleterek aşağıya doğru ilerleyen fetus için yolu açar. Fetusun çıkmasında ilk büyük engel uterusun serviksidir. Gebeliğin sonuna doğru serviks yumuşar ve böylece uterusta doğum kasılmaları başladığında gerilmeye uygun hale gelir. Doğumun *ilk evresi* olarak adlandırılan dönemde serviks giderek genişler ve fetus başının geçebileceği kadar açılır. Bu dönem ilk gebelikte 8-24 saat, daha sonraki gebeliklerde sadece birkaç dakika sürer.

Serviks tamamen genişledikten sonra, genellikle fetal zarlar yırtılır ve amniyon sıvısı vajina yoluyla hızla boşalır. Daha sonra, fetusun başı hızla doğum kanalına girer ve yukarıdan gelen kuvvetin de katkısı ile doğum oluncaya kadar kanal boyunca yoluna devam eder. Bu döneme doğumun *ikinci evresi* adı verilir. Bu dönem daha sonraki gebeliklerde 1 dakika kadar sürerken, ilk gebeliklerde 30 dakika veya daha uzun sürebilir.

Plasentanın Ayrılması ve Doğumu

Bebeğin doğumundan sonra 10-45 dakika içinde, uterus kasılarak boyutlarını gittikçe küçültür. Bu plasenta ve uterus duvarları arasında bir kopma etkisi yapar. Böylece plasenta implantasyon yerinden ayrılır. Plasentanın ayrılması plasenta sinüslerinin açılmasına ve kanamaya neden olur. Ancak, kanama ortalama 350 ml gibi bir miktarla sınırlı kalır. Bunu sağlayan mekanizma şöyledir: Uterus kaslarındaki düz kas lifleri, uterus duvarından geçen kan damarlarının çevresinde, 8 sayısına benzer yerleşimler göstererek damarları kuşatırlar. Böylece, bebeğin doğumundan sonra uterus kasılmaları, daha önce plasentaya kan sağlayan damarları daraltır. Buna ek olarak, plasentanın ayrıldığı bölgede vazokonstriktör prostaglandinlerin oluştuğuna ve bunun da kan damarlarının spazmına yol açtığına inanılmaktadır.

Doğum Ağrıları

Her uterus kasılması annede oldukça şiddetli ağrı yaratır. Doğumun başlangıcında kramp şeklindeki ağrı, kan damarlarına yapılan basınç nedeniyle uterus kaslarının hipokside kalmasına bağlı olabilir. Bu ağrı, uterustan çıkan viseral duysal lifleri taşıyan *hipogastrik sinirler* kesildiğinde hissedilmez.

Ancak, doğumun ikinci evresinde, fetus doğum kanalına girdikten sonra duyulan, çok daha şiddetli ağrı, serviksin, perinenin ve doğrudan vajina kanalının gerilmesi hatta yırtılmasından kaynaklanmaktadır. Bu ağrı viseral duysal sinirler yerine, somatik sinirlerle annenin omuriliğine ve beynine iletilmektedir.

Doğumdan Sonra Uterusun Küçülmesi

Doğumdan sonra ilk 4-5 hafta içinde uterus küçülür. Ağırlığı 1-4 hafta içinde doğumdan hemen sonraki ağırlığının yarısından daha aza iner. Eğer anne süt veriyorsa uterus gebelikten önceki boyutlarına ulaşabilir. Laktasyonun bu etkisi, daha sonra tartışılacağı gibi, laktasyonun ilk birkaç ayı içinde, hipofiz gonadotropinlerinin ve over hormonlarının baskılanmasının sonucudur. Uterus küçülmesinin başlangıcında endometriyum üzerinde yapışma plasentanın yapışma yeri otolize uğrar ve *"loşi"* adı verilen vajinal bir akıntıya neden olur. Bu akıntı başlangıçta kanlı olup daha sonra seröz nitelik kazanır ve yaklaşık 10 gün devam eder. Bundan sonra, endometriyum yüzeyi yeniden epitelize olur ve tekrar normal, gebelik öncesi dönemde olduğu gibi cinsel yaşama hazır hale gelir.

EMZİRME

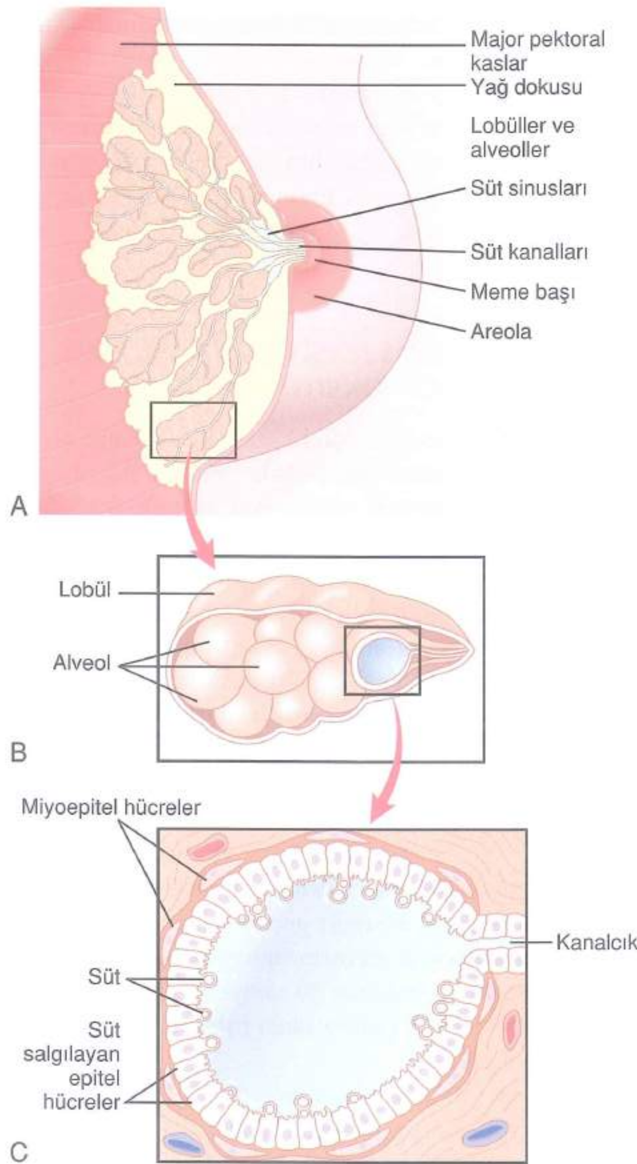
MEMELERİN GELİŞİMİ

Şekil 83-10'da gösterildiği gibi, memeler pubertede gelişmeye başlar. Bu gelişme aylık cinsel döngü sırasında salgılanan östrojenlerle uyarılır. Östrojenler meme bezlerinin büyümesini artırdıkça, meme kütlesinde yağ birikimi de artar. Buna ek olarak, gebeliğin ilerlemesi ile östrojen arttıkça, meme bezleri süt yapımı için gelişimini tamamlar.

Östrojenler Memenin Kanal Sisteminin Büyümesini Uyarır. Tüm gebelik boyunca plasentadan bol miktarda salgılanan östrojenler kanal sisteminin büyüme ve dallanmasını sağlar. Aynı anda, memelerdeki stroma dokusu artar ve stromada büyük miktarlarda yağ birikir.

Kanal sisteminin büyümesinde etkili en az dört hormon bulunur. Bunlar, *büyüme hormonu, prolaktin, adrenal glikokortikoidler ve insülindir*. Bu hormonların memelerin büyümesindeki işlevleri, protein metabolizmasında etkili olmaları ile açıklanabilir.

Progesteron Lobül-Alveol Sisteminin Gelişiminin Tamamlanması İçin Gerekir. Memenin süt salgılayan organ haline gelebilmesi için aynı zamanda, progesteron hormonu da gereklidir. Duktal sistemin gelişmesinden



Şekil 83-10. A. Meme ve meme bezlerini oluşturan salgı lobülleri, alveoller, süt kanalları. **B.** Lobülün büyütülmüş şekli. **C.** Süt salgılayan hücreler ve küçük alveoller.

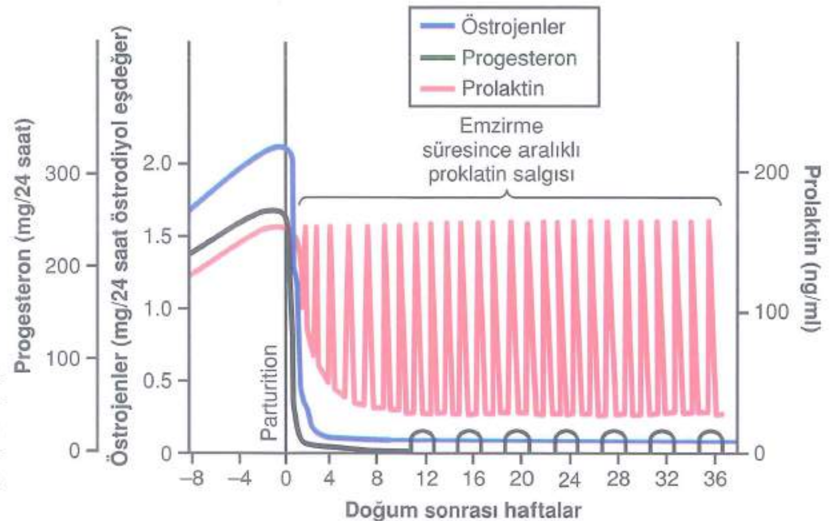
sonra *progesteron* tüm diğer hormonlarla ve özellikle östrojenle birbirlerini destekleyici etki yaparak lobüllerin büyümesini, alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin salgı özelliklerinin gelişmesini sağlar. Bu değişiklikler progesteronun, adet döngüsünün ikinci yarısında uterus endometriyumunda oluşturduğu sekretuvar etkilerinin benzeridir.

PROLAKTİN SÜT SALGILANMASINI SAĞLAR

Gebelik sürecinde memelerin fiziksel gelişimi için östrojen ve progesteron mutlaka gerekli olmakla birlikte, her iki hormonunun da özgül etkisi süt salgılanmasını baskılamaktır. Diğer taraftan, prolaktin hormonu tam ters bir etkiyle süt salgılanmasını sağlar. Bu hormon annenin ön hipofiz bezinden salgılanır. Konsantrasyonu gebeliğin 5. haftasından doğuma kadar giderek artan bir hızla yükselir ve normal gebe olmayan kadınınkinin 10-20 katına ulaşır. Prolaktinin gebeliğin sonundaki en yüksek seviyesi **Şekil 83-11**'de gösterilmektedir.

Buna ek olarak, plasenta büyük miktarlarda *insan koryonik somatomamotropin'i* salgılar. Bu hormonun da olasılıkla laktojenik özelliği vardır. Gebelik süresince anne hipofizinden prolaktin salgısını destekler. Ancak, östrojen ve porgesteronun, baskılayıcı etkisi nedeniyle, bebek doğuncaya kadar, salgılanan sıvının miktarı günde birkaç mililitreyi geçmez. Doğumdan önce, son birkaç gün ve doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde salgılanan sıvıya *kolostrum* adı verilir. Bu sıvı süttekiyle aynı konsantrasyonlarda protein ve laktoz içerir; ancak hemen hiç yağ içermez ve en yüksek oluşum hızı, süt oluşum hızının yaklaşık 1/100'ü kadardır.

Bebek doğduktan hemen sonra, plasentanın östrojen ve progesteron salgısı birden kesilir. Bu durumda anne hipofiz bezinden salgılanan prolaktin, laktojenik etkisiyle



Şekil 83-10. Doğum öncesi 8. haftadan başlayarak doğum sonrası 36. haftaya kadar östrojen, progesteron ve prolaktin salgısı. Özellikle prolaktin salgısının birkaç haftada bazal düzeye inişine, emzirme sırasında ve sonraki dönemlerde aralıklı olarak (her defasında 1 saat kadar) belirgin artışına dikkat ediniz.

doğal süt oluşturma rolünü üstlenir ve 1-7 gün içinde memeler kolostrum yerine fazla miktarda süt salgılamaya başlarlar. Süt salgısı, annede diğer hormonların da yeterli miktarda salgılanmasına bağlıdır. Hormonlar arasında özellikle *büyüme hormonu, kortizol, paratiroid hormonu* ve *insüline* gereksinim fazladır. Çünkü süt yapımında gerekli amino asitlerin, yağ asitlerinin, glikoz ve kalsiyumun sağlanması bu hormonlarla gerçekleşir.

Bebeğin doğumundan sonra prolaktinin bazal seviyesi, birkaç hafta içinde gebe olmayan kadındaki düzeye döner (**Şekil 83-11**). Ancak, annenin bebeği her emzirmesinde, meme başından hipotalamusa ulaşan sinirsel sinyaller, yaklaşık bir saatlik süreler içinde prolaktin sekresyonunun 10-20 kat artmasına neden olur (**Şekil 83-11**). Prolaktin hormonu memeyi etkileyerek, meme bezlerinden alveollere süt salgılanmasını sağlar. Bu şekilde, meme bir sonraki emzirme dönemine hazır hale gelir. Eğer prolaktinin eylemi, hipotalamustaki ya da hipofizdeki haraplanmalar nedeniyle engellenirse veya emzirme olayı devam etmezse memenin süt verme yeteneği 1 veya daha fazla hafta içinde kaybolur. Oysa, çocuk emmeye devam edecek olursa, süt üretiminin hızı 7-9 ay içinde oldukça azalmasına rağmen, yıllarca sürebilir.

Hipotalamus Prolaktin İnhibitör Hormon Salgılar. Hipotalamus, prolaktin salgısının kontrolünde en önemli rolü oynar. Bu kontrol mekanizması gerçekte, ön hipofiz bezinin tüm hormonları için geçerlidir. Ancak prolaktinin kontrolünde bir ayrıcalık söz konusudur. Hipotalamus tüm diğer hormonların yapımını *uyarırken*, prolaktin oluşumunu *baskılar*. Sonuç olarak, hipotalamus haraplanması ya da hipotalamus-hipofiz portal sisteminde bir engel oluşması prolaktin salgısını artırır. Oysa bu koşullarda, ön hipofizin diğer hormonlarında azalma görülür.

Bu nedenle prolaktinin ön hipofiz bezinden salgısının, hipotalamusta oluşan bir baskılayıcı faktörle kontrol edildiğine inanılmaktadır. *Prolaktin inhibitör hormon* adı verilen bu faktör hipotalamik hipofiz portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşır. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinden salgılanan ve prolaktin salgısını yaklaşık 10 kat azaltabilen bu faktör, neredeyse tamamen bir katekolamin olan *dopamin* ile aynıdır.

Doğumdan Sonraki Aylar Boyunca, Emziren Annelerde Over Döngüsünün Baskılanması. Emziren annelerin çoğunda over döngüsü ve ovulasyon, bebeğin memeden kesilmesinden birkaç hafta sonrasına kadar yeniden başlamaz. Bunun nedeni, emzirme sürecinde, memeden hipotalamusa gönderilen sinirsel uyarıların, prolaktin salgısını artırması yanında, hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon salgısını da baskılamasıdır. Bu baskılanmanın nedeni ya sinirsel uyarılara ya da bu uyarılarla artan prolaktin etkisine bağlı olabilir. Gonadotropin serbestleştirici hormon salgısının baskılanması ise, hipofizden luteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormon oluşumu durdurur. Bazı annelerde, özellikle bebeklerini sadece bazı zamanlarda emziren annelerde, laktasyondan aylar sonra, hipofiz bezi yeniden yeterli miktarlarda gonadotropik hormon salgılamaya başlar ve emzirme devam etse bile aylık cinsel döngü yeniden başlar.

SÜT SALGISINDA EJEKSİYON YA DA "SÜT İNMESİ" SÜRECİ—OKSİTOSİNİN İŞLEVİ

Süt meme alveollerinde sürekli olarak salgılanır; ancak, alveollerden kanallara geçişi kolay olmaz. Bu nedenle, meme başından sürekli sızmaz. Süt alveollerden kanallara, bebeğin erişebilmesi için *fışkırtılmalıdır*. Bu olay, hipofiz arka lobu hormonu olan *oksitosinin* yer aldığı nörolojik ve hormonal bir refleksle birlikte sağlanır.

Bebek memeyi emmeye başladığında, gerçekte memeden ilk yarım dakika veya daha fazla süre hiç süt gelmez. Duysal impulslar somatik sinirler yoluyla meme başlarından omuriliğe, oradan da hipotalamusa iletilir ve buradan oksitosin ve eşzamanlı olarak prolaktin salgısına neden olur. Oksitosin kan yoluyla memeye geldiğinde, alveollerin dış duvarını çevreleyen *miyoepitel hücrelerin* kasılmalarını sağlar. Bu nedenle, süt alveollerden kanallara 10-20 mm Hg basınçla geçer. Daha sonra, bebeğin emmeye başlamasıyla süt memeden uzaklaştırılır. Böylece, bebek emmeye başladıktan 30 saniye ile 1 dakika içinde süt akmaya başlar. Bu olaya *sütün fışkırtılması veya sütün inmesi* adı verilir.

Memenin birinin emilmesi, süt akmasına sebep olurken, olay yalnız o memede kalmaz; karşı memede de gerçekleşir. Bebeğin annesi tarafından kucağa alınması ya da ağlayan bebeğin sesinin duyulmasıyla, hipotalamusa, süt fışkırmasına neden olacak biçimde yeterli bir duygusal sinyal gönderilmesi, özellikle ilginçtir.

Süt Fışkırmasının Baskılanması. Bebeğin emzirilmesinde göz önüne alınması gereken önemli bir problem, birçok psikolojik faktörlerin ya da vücuttaki genel sempatik uyarılmanın, oksitosin salgısını baskılayarak, sütün fışkırmasının bastırılmasıdır. Bu nedenle, pekçok anne bebeklerini emzirmede başarılı olmak istiyorsa, huzurlu bir lohusalık dönemi geçirmelidir.

SÜTÜN BİLEŞİMİ VE ANNEDE EMZİRMEYE BAĞLI METABOLİK AKIŞ

Tablo 83-1'de insan sütü ve inek sütünün bileşimleri gösterilmektedir. İnsan sütünde laktoz konsantrasyonu, inek sütünden yaklaşık %50 daha fazladır. İnek sütü ise, genellikle iki ya da daha fazla kat protein içerir. Son

Tablo 83-1 Sütün Bileşimi

Bileşen	İnsan Sütü (%)	İnek Sütü (%)
Su	88,5	87,0
Yağ	3,3	3,5
Laktoz	6,8	4,8
Kazein	0,9	2,7
Laktalbumin ve diğer proteinler	0,4	0,7
Kül	0,2	0,7

olarak, kalsiyum ve öteki mineralleri içeren kül oranı insan sütünde, inek sütünün sadece üçte biri kadardır.

Emzirmenin yüksek olduğu dönemde, günde yaklaşık 1,5 litre süt oluşur (eğer annenin ikizleri varsa daha çok olabilir). Emzirme düzeyinin yüksek olduğu bu koşullarda annede büyük miktarlarda enerji tüketimi gerçekleşir. Anne sütünün bir litresinde yaklaşık 650-750 kilokalori bulunur. Bununla birlikte, sütün bileşimi ve kalori içeriği annenin diyetine ve memenin doluluk oranı gibi diğer faktörlere de bağlıdır.

Emzirme annede büyük miktarda metabolik substrat kaybına neden olur. Örneğin, annede 50 gram yağ süte karışır ve anne her gün glikozun dönüşümüyle oluşan 100 gram civarında laktoz kaybeder. Anne çok miktarda süt ve D vitamini almıyorsa, günde 2-3 gram kalsiyum fosfat kaybedebilir. Süt verme sırasında kalsiyum ve fosfat kaybı, alımdan daha fazla olur. Gerekli kalsiyum ve fosfatı sağlamak üzere paratiroid bezleri büyür ve kemikler giderek kalsiyum kaybederler. Anne kemiklerinin dekalsifikasyonu gebelik süresince büyük sorun oluşturmaz ama emzirme sırasında daha büyük önem kazanır.

Sütteki Antikorlar ve Diğer Anti-Enfeksiyöz Maddeler. Süt sadece yenidoğanın besin gereksinimlerini karşılamakla kalmaz; aynı zamanda enfeksiyonlara karşı korumada da önemlidir. Örneğin, sütte besin maddelerinin yanısıra çok farklı tipte antikorlar ve diğer anti-enfeksiyöz maddeler de salgılanır. Ayrıca nötrofil ve makrofajlar dahil çeşitli tipte lökositler de salgılanır. Bunların bir kısmı özellikle ölümcül enfeksiyonlara yol açabilen bakterileri ortadan kaldırırlar. Bunlar arasında, yenidoğanda ölümcül diyarelere yol açabilen *Escherichia coli* bakterilerine karşı antikorlar ve makrofajlar önem taşır.

Bebeğin beslenmesi için anne sütü yerine kullanılan inek sütünde bulunan koruyucu maddeler ise genellikle çok düşük değerdedir, çünkü insan vücudunun iç ortamında normalde dakikalar içinde yok edilirler.

Kaynaklar

Anand-Ivell R, Ivell R: Regulation of the reproductive cycle and early pregnancy by relaxin family peptides. Mol Cell Endocrinol 382:472, 2014.

Arck PC, Hecher K: Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. Nat Med 19:548, 2013.

August P: Preeclampsia: a "nephrocentric" view. Adv Chronic Kidney Dis 20:280, 2013.

Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. J Physiol 586:387, 2008.

Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, et al:. A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. J Neuroendocrinol 22:778, 2010.

Carter AM: Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. Physiol Rev 92:1543, 2010.

Conrad KP, Davison JM: The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? Am J Physiol Renal Physiol 306:F1121, 2014.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629, 2001.

Iams JD: Clinical practice. Prevention of preterm parturition. N Engl J Med 370:254, 2014.

LaMarca B, Cornelius D, Wallace K: Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. Physiology (Bethesda) 28:225, 2013.

Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ: The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. J Clin Invest 120:1016, 2010.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. Physiology (Bethesda) 24:58, 2009.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta Physiol (Oxf) 208:224, 2013.

Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD: Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. Hypertension 63:198, 2014.

Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland. Physiol Rev 80:925, 2000.

Smith R: Parturition. N Engl J Med 356:271, 2007.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda) 24:147, 2009.



BÖLÜM 84

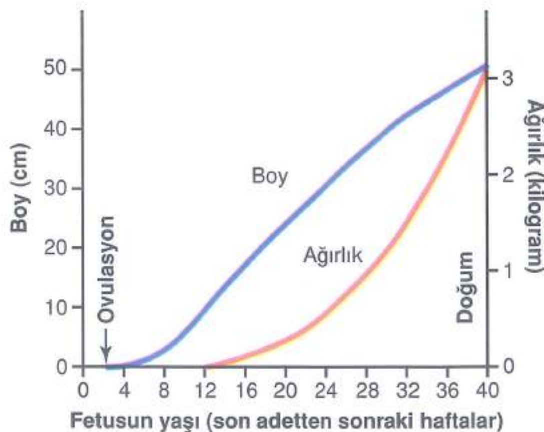
Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi

Fetusun gelişimi, bebeğin doğumdan hemen sonraki fizyolojik değişimi ve yaşamın ilk yıllarındaki büyüme ve gelişmenin her boyutuyla tartışılması, kadın doğum ve pediyatri derslerinin alanına girer. Ancak, birçok fizyolojik ilke yenidoğanda farklıdır ve bu bölümde sözkonusu ilkelerin en önemlileri tartışılmaktadır.

Fetusun Büyümesi ve İşlevsel Gelişimi

Başlangıçta, fetusun zarlarının ve plasentanın gelişimi, fetusun gelişmesine oranla çok hızlıdır. Aslında blastosistin implantasyonundan sonraki 2-3 haftalık süreçte, fetus hemen hemen mikroskobik boyutlardadır. Ancak **Şekil 84-1**'de gösterildiği gibi, fetusun boyu, yaşla orantılı olarak giderek uzar. Boy 12. haftada yaklaşık 10 cm, 20. haftada 25 cm ve miyadında (40 hafta) 53 cm'dir. Fetusun ağırlığı, yaklaşık olarak uzunluğunun küpü ile orantılı olduğundan, ağırlık da yaklaşık fetus yaşının küpü ile orantılı olarak artar.

Şekli 84-1'de belirtildiği gibi, gebeliğin ilk 12 haftasında ağırlık yok denecek düzeydedir, 23. haftada (5,5 ay) yaklaşık 0,5 kg'a ulaşır. Gebeliğin son üç ayında fetus birden ağırlaşır, doğumdan iki ay önce yaklaşık 1,5 kg, doğumdan bir ay önce 2,2 kg, doğumda 3,5 kg olur. Normal yenidoğanın doğum ağırlığı 2,2 kg ile 5,5 kg arasında değişir.



Şekil 84-1. Fetusun büyümesi.

Organ Sistemlerinin Gelişimi

Yumurtanın döllenmesinden sonra, bir ay içinde fetusun farklı organlarının tümü, temel özellikleriyle gelişmeye başlar. Daha sonra 2-3 aylık süreç içinde organların detayları daha çok belirginleşir ve görülebilir hale gelirler. Dördüncü aydan sonra, fetusun organları kabaca yenidoğanınkiyle aynıdır. Ancak, herbir organda hücresel gelişim genellikle tamamlanmış şeklinden çok uzaktır ve gelişimin tamamlanması için gebeliğin geri kalan 5 ayına gereksinim vardır. Doğum anında bile, özellikle sinir sistemi, böbrekler ve karaciğer gibi bazı yapılar gelişimlerini tam anlamıyla tamamlamamışlardır. Bu konu daha sonra, bölüm içinde daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Dolaşım Sistemi. İnsan kalbi döllenmenin 4. haftasında, dakikada yaklaşık 65 atımla çalışmaya başlar. Doğumdan hemen önce, atım hızı dakikada 140'a ulaşacak şekilde büyük bir artış gösterir.

Kan Hücrelerinin Oluşumu. Çekirdekli eritrositlerin yapımı gebeliğin yaklaşık 3. haftasında vitellus kesesi ve plasentanın mezotelyal tabakalarında başlar. Bunu izleyen hafta içinde (4.-5. haftada) fetal mezenkim hücreleri ve fetal kan damarlarının endotel hücreleri, çekirdeksiz eritrositleri oluşturmaya başlarlar. Daha sonra, yaklaşık 6. haftada, kan hücrelerinin yapımını karaciğer üstlenir ve 3. ayda dalak ve vücudun diğer lenfoid dokuları da kan hücrelerini oluşturan dokular arasına katılır. Fetal yaşamın 3. ayından itibaren, eritrositlerin ve çoğu lökositlerin başlıca kaynağı kemik iliği iken, lenfoid dokularda lenfosit ve plazma hücrelerinin yapımı sürer.

Solunum Sistemi. Fetal yaşam sürecinde solunum işlevleri oluşamaz; çünkü amniyotik boşlukta hava bulunmaz. Ancak, gebeliğin ilk trimesteri sonunda solunum hareketleri girişimi başlar. Dokunma uyarıları ve özellikle fetal asfiksi solunum hareketleri girişimini uyarır.

Gebeliğin son 3-4 ayında, fetusun solunum hareketleri, bilinmeyen nedenlerle baskılanır ve akciğerler hemen hemen bütünüyle havasız kalır. Fetusun yaşamının daha sonraki aylarında solunumun baskılanması, akciğerlerin amniyon sıvısı ve gastrointestinal kanaldan atılan

mekonyumdaki artıklarla dolmasını engeller. Ayrıca, doğuma kadar, alveol epitelinden akciğerlere az miktarda sıvı salgılanır ve böylece akciğer boşluklarının temiz sıvı ile dolması sağlanır.

Sinir Sistemi. Gebeliğin 3. ve 4. aylarında omurilik hatta beyin sapını ilgilendiren fetus reflekslerinin çoğu mevcuttur. Ancak, merkezi sinir sisteminin serebral korteksi ilgilendiren işlevlerinin çoğu, doğum sırasında bile tam gelişmemiştir. Gerçekten de, beyindeki bazı büyük traktusların miyelinizasyonu, ancak postnatal yaşamın yaklaşık birinci yılından sonra tamamlanır.

Gastrointestinal Sistem. Gebeliğin ortalarında fetus büyük miktarlarda amniyon sıvısı yutarak absorbe etmeye başlar. Son 2-3 ayda gastrointestinal işlev normal yenidoğanınkine yakındır. Az miktarda *mekonyum* gastrointestinal kanalda sürekli olarak yapılır ve anüsten amniyon sıvısına atılır. Mekonyum kısmen amniyon sıvısının yutulmuş kalıntılarından, kısmen de *mukus*, epitel hücreleri, gastrointestinal mukoza ve bezlerin salgı ürünlerinin artıklarından oluşur.

Böbrekler. Fetusun böbrekleri idrar yapımına, gebeliğin ikinci trimester döneminde başlar ve amniyon sıvısının yaklaşık %70-80'i fetus idrarından oluşur. Fetusta, anormal böbrek gelişimi veya böbrek işlevlerindeki ciddi yetersizlikler, amniyon sıvısının oluşumunu önemli oranda azaltır *(oligohidramniyoz)* ve fetus ölümüne yol açabilir.

Fetusun böbrekleri idrar oluşturmasına rağmen, fetal hücredışı sıvı hacmini, elektrolit dengesini, özellikle asit-baz dengesini düzenleyen böbrek kontrol sistemleri, fetal yaşamın son dönemlerine kadar yoktur ve doğumdan birkaç ay sonrasına kadar tamamen gelişmez.

Fetus Metabolizması

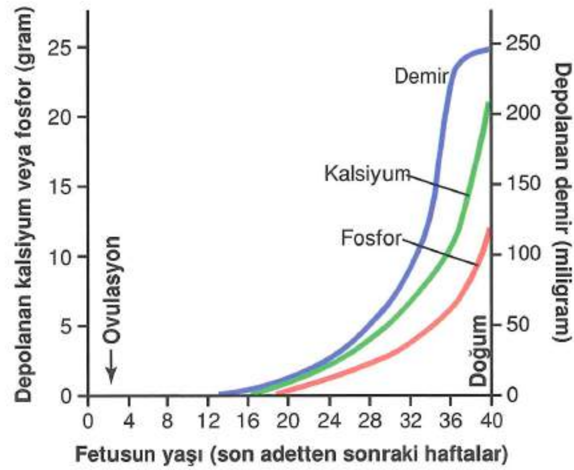
Fetusun enerji için kullandığı başlıca madde glikozdur. Fetus yüksek miktarda yağ ve protein depolayabilir; yağların çoğu olmasa bile büyük bir miktarı, doğrudan anne kanından emilmek yerine, glikozdan sentez edilir. Bu genel ilkeler dışında, kalsiyum, fosfat, demir ve bazı vitaminlerin metabolizması ile bağlantılı olarak fetusta özgül sorunlar vardır.

Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması

Şekil 84-2'de fetusta kalsiyum ve fosfat birikim hızı gösterilmiştir. Gebelik süresince fetusta ortalama 22,5 g kalsiyum ve 13,5 g fosfor depolanır. Bu miktarın yaklaşık yarısı gebeliğin son dört haftasında depolanır ve bu da kemiklerin hızlı kemikleşme dönemine rastlar. Bu dönem aynı zamanda fetusun hızla ağırlık kazandığı süreçtir.

Fetal yaşamın ilk dönemlerinde kemikler henüz kemikleşmemiştir ve çoğunlukla kıkırdak matrikse sahiptir. Gerçekten de, gebeliğin yaklaşık 4. ayından sonrasına kadar radyografilerde hiç bir kemikleşme görülmez.

Gebelik sırasında fetusun ihtiyacı olan toplam kalsiyum ve fosfat miktarının anne kemiklerindeki miktarın sadece %2'si kadar olduğuna dikkat edin. Bu da, anneden çok düşük düzeyde geçiş olduğunu gösterir. Ancak, doğumdan sonra emzirme süresince çok büyük miktarda geçiş gerçekleşir.



Şekil 84-2. Gebeliğin farklı dönemlerinde fetusta demir, kalsiyum ve fosfor depolanması.

Demir Birikimi

Şekil 84-2'de fetusta kalsiyum ve fosfata oranla çok hızlı bir demir birikimi olduğu görülmektedir. Demirin büyük bir kısmı, yumurtanın döllenmesinden 3 hafta sonra oluşmaya başlayan hemoglobinin yapısında bulunur.

Demirin küçük bir kısmı ise, annede gebelik öncesinde uterusun endometriyumunda, ovum implante olmadan önce yoğunlaşır. Bu demir, gebeliğin erken evrelerinde eritrosit yapımında kullanılmak üzere trofoblastik hücreler aracılığıyla embriyoya sunulur. Gelişimini tamamlayan fetusta bulunan demirin yaklaşık üçte biri karaciğerde depolanır. Bu demir, doğumdan birkaç ay sonra, yenidoğan tarafından ek hemoglobin yapımı için kullanılabilir.

Vitaminlerin Depolanması ve Kullanımları

Fetusa, erişkinlere eşdeğer düzeyde vitamin gereklidir. Bazı koşullarda bu gereksinim daha da artar. Vitaminlerin fetustaki işlevleri genellikle erişkin işlevleriyle aynıdır (Bölüm 72). Ancak, birçok vitaminin özel işlevlerinden söz edilmelidir.

B vitaminleri, özellikle B_{12} vitamini ve folik asit, eritrositlerin ve sinir dokularının oluşumu için olduğu kadar, fetusun büyümesi için de gereklidir.

C vitamini, hücrelerarası maddelerin, özellikle kemik matriksi ve bağ dokusu liflerinin oluşumu için gerekli bir vitamindir.

D vitamini fetusta kemiklerin normal büyümesi için gereklidir. Fakat, daha da önemlisi, annede gastrointestinal kanaldan yeterli kalsiyumun emilimi için gereklidir. Annenin vücut sıvılarında fazla miktarda vitamin bulunuyorsa, bu vitamin fetusun karaciğerinde depolanır ve doğumdan aylarca sonra yenidoğan tarafından kullanılabilir.

E vitamini, işlevi tam bilinmemekle birlikte, embriyonun erken dönem gelişimi için gereklidir. Deney

hayvanlarında E vitamini yokluğu gebeliğin erken evrelerinde spontan düşüklere neden olmaktadır.

K vitamini, Faktör VII, protrombin ve diğer birçok pıhtılaşma faktörünün sentezinde fetus karaciğeri tarafından kullanılır. Annede K vitamini yetersizliği, hem annede hem de fetusta faktör VII ve protrombin eksikliği oluşturur. K vitamininin büyük bir kısmı annenin kalın bağırsağında bakterilerin faaliyetiyle oluştuğu için, yenidoğanda yaşamın ilk haftalarında, normal bağırsak bakteri florası oluşuncaya kadar, K vitamini kaynağı yetersizdir. Bu nedenle, fetusun karaciğerinde az miktarda da olsa anneden gelen K vitamininin depolanması, fetal kanamaları, özellikle bebek başının doğum kanalında sıkışması durumda beyin kanamasının önlemesinde yardımcıdır.

Yenidoğanın Uterus Dışındaki Yaşama Uyumu

Solunumun Başlaması

Doğumun bebek üzerinde en belirgin etkisi, anne ile bebek arasındaki plasenta bağlantısının ortadan kalkması ve bu yolla sağlanan metabolik desteğin kaybolmasıdır. İlk anda gerekli olan en önemli uyum, yenidoğanın solunuma başlamasıdır.

Doğumda Solunumu Başlatan Neden. Anestezi altında bulunmayan annenin yaptığı normal doğum sonrasında, bebek normalde saniyeler içinde solunuma başlar ve doğumdan sonra 1 dakikadan daha kısa bir süre içinde normal ritmik solunum yapar. Fetusun derhal solumaya başlaması, solunumun dış dünya ile ani temas sonucu başladığını gösterir. Bu olay şu nedenlere bağlı olabilir: (1) doğum olayı nedeniyle gelişen hafif asfiksi durumu ve (2) ani soğuyan deriden kalkan duysal uyaranlar. Solunumun hemen başlamadığı durumlarda, bebek giderek hipoksik ve hiperkapnik hale gelir. Bu durum, solunum merkezine ek uyaranlar göndererek birkaç dakika sonra solunumun başlamasını sağlar.

Doğumda Solunumun Gecikmesi veya Anormal Solunum-Hipoksi Tehlikesi. Eğer anneye doğum sırasında genel anestezi uygulanmışsa, çocuk da kısmen anestezi altındadır ve solunumun başlaması dakikalarca gecikebilir. Bu da anestezinin olabildiğince yüzeysel olmasının önemini gösterir. Ayrıca, doğum sırasında travmaya uğrayan ya da doğumu uzun süren birçok yenidoğanda, solunum geç başlar veya bazen hiç başlamayabilir. Burada iki faktörün etkili olması beklenir. Birincisi, bu bebeklerin az bir kısmında, kafaiçi kanaması veya beyin zedelenmesinin, solunum merkezini ileri derecede baskılayarak beyin sarsıntısı sendromu yaratmasıdır. İkinci olarak ve olasılıkla çok daha önemlisi, doğum sırasında uzun süreli hipoksinin, solunum merkezinin ciddi depresyonuna neden olabilmesidir.

Hipoksi doğum sırasında sıklıkla görülebilir. Bu durum (1) göbek kordonu sıkışması, (2) plasentanın erken ayrılması, (3) uterusun çok şiddetli kasılması ve bu nedenle anneden plasentaya gelen kan akımının kesilmesi veya (4) annenin derin anestezi altında olması, buna bağlı olarak anne kanının yeterince oksijenlenememesi gibi nedenlere bağlı olabilir.

Yenidoğanın Dayanabileceği Hipoksi Derecesi. Erişkinde yalnız 4 dakikalık bir solunum durması bile çoğunlukla ölüme neden olur. Oysa, yenidoğan genellikle doğumdan sonra, 10 dakika soluk almadan yaşayabilir. Ancak, solunum 8-10 dakikadan daha fazla gecikirse, sıklıkla kalıcı ve ciddi beyin hasarı meydana gelir. Başlıca, talamus, kollikulus inferiyor ve beyin sapının öteki alanlarında hasarlar gelişir ve böylece vücudun birçok motor işlevi kalıcı olarak etkilenir.

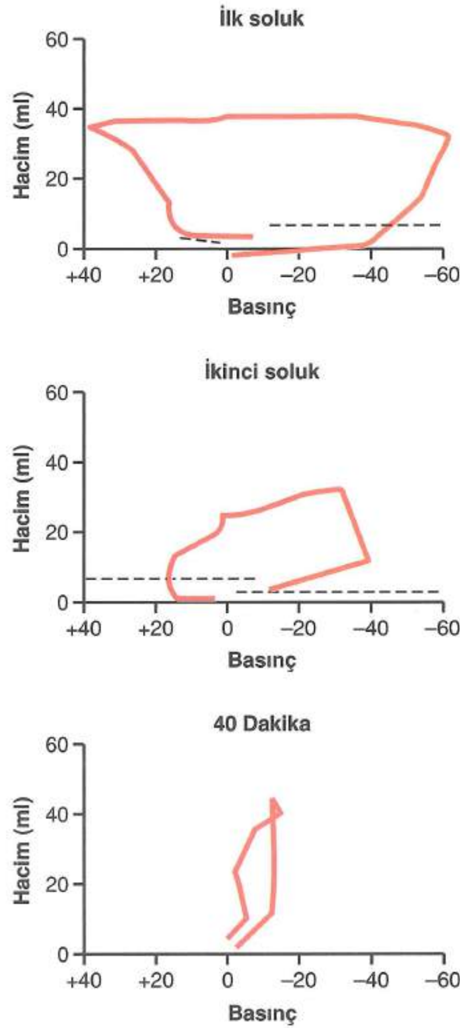
Doğumda Akciğerlerin Genişlemesi. Doğumda alveol çeperleri, başlangıçta alveolleri dolduran sıvının yüzey gerilimi nedeniyle kollabe olmuştur. Akciğerlerdeki negatif inspirasyon basıncının 25 mmHg'dan daha fazla olması, genellikle yüzey gerilim etkisinin kaldırılması ve alveollerin ilk kez açılabilmesi için gereklidir. Alveollerin bir kez açılmasıyla, zayıf solunum hareketleri solunumun devam ettirilmesini sağlayabilir. Ayrıca, yenidoğanın ilk solunumu son derece güçlü olduğundan, intraplevral boşlukta genellikle 60 mmHg'ya varan negatif bir basınç oluşturur.

Şekil 84-3'de gösterildiği gibi, solunum hareketlerinin başlayıp, akciğerlerin açılabilmesi için büyük negatif intraplevral basınç gereklidir. Üstte yer alan basınç-hacim (kompliyans) eğrisi doğumdan sonraki ilk solunuma aittir. İlk olarak, eğrinin alt kısmının *sıfır basınç noktasında başlayıp* sağa hareket ettiğine dikkat edin. Eğride negatif basıncın -40 cm H_2O'ya (-30 mmHg) erişinceye kadar akciğerlerdeki hava hacminin hemen hemen sıfırda kaldığı görülmektedir. Daha sonra, negatif basınç, -60 cm H_2O'ya erişince yaklaşık 40 ml kadar hava akciğerlere girer. Akciğerlerin söndürülebilmesi için bronşiyollerdeki sıvının viskoz direnci yenilmelidir. Bunun için yaklaşık +40 cm H_2O'lık pozitif bir basınç gereklidir.

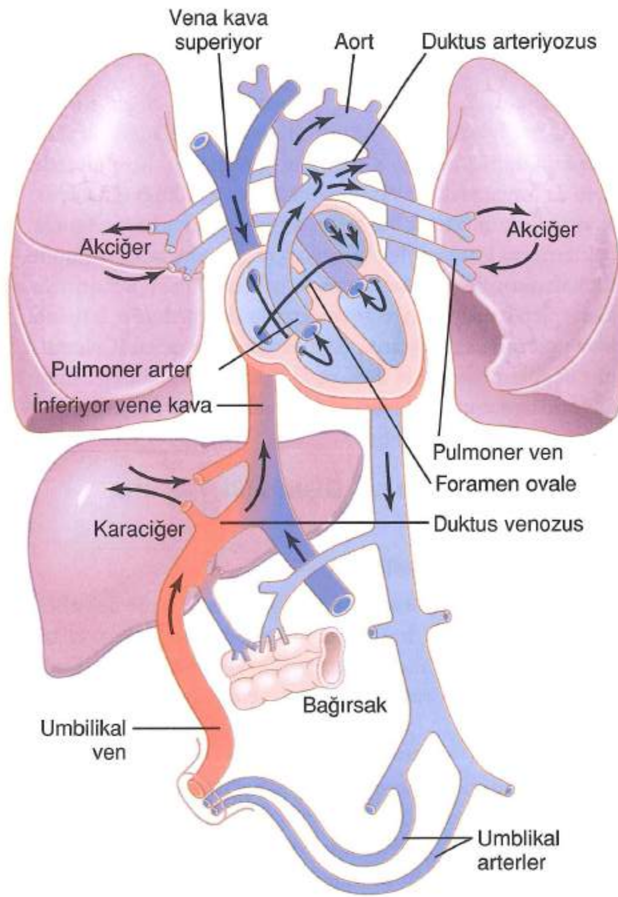
İkinci solunumun, daha az negatif ve pozitif basınç gerektirdiği için, çok daha kolay olduğuna dikkat ediniz. Bununla beraber üçüncü kompliyans eğrisinde görüldüğü gibi, solunum doğumdan 40 dakika sonrasına kadar tam anlamıyla normal değildir. Daha sonra, Bölüm 39'da gösterilen normal erişkin eğrisi ile karşılaştırılabilecek duruma gelir.

Sürfaktan Eksikliğine Bağlı Sıkıntılı Solunum Sendromu. Yenidoğan bebeklerin çok azında, özellikle prematüre ya da diyabetik annelerden doğmuş bebeklerde, doğum sonrası ilk saatlerde, birkaç saatten günlere uzayabilen ciddi sıkıntılı solunum sendromu gelişebilir ve çoğu kez bu çocuklar ertesi gün veya daha sonra ölür. Bu tip yenidoğanlarm alveollerinde, ölümden sonra kapillerden alveollere sızmış plazma benzeri, bol proteinli bir sıvı bulunur. Bu sıvı dökülmüş alveol epitel hücreleri de içerir. Bu durum *hiyalin membran hastalığı* olarak adlandırılır; çünkü akciğer preparatlarının mikroskobik bulguları alveolleri dolduran içeriğin hiyalin membran görünümünde olduğunu gösterir.

Sıkıntılı solunum sendromunda en belirgin bulgulardan biri solunum epitelinden yeterince *sürfaktan* salgılanmamış olmasıdır. Normalde alveollere salgılanan sürfaktan, alveol sıvısının yüzey gerilimini azaltan ve inspirasyon süresince alveollerin kolayca açılmasını sağlayan bir maddedir. Sürfaktan salgılayan hücreler (tip II alveoler epitel



Şekil 84-3. Yenidoğanda, akciğerlerin doğum sonrası basınç-hacim (kompliyans) eğrileri; yaşamın ilk iki solunumunda aşırı bir gücün gerektiği ve doğumdan 40 dakika sonra normale yakın bir kompliyansın geliştiği görülmektedir. *(Smith CA: The first breath. Sci Am 209:32, 1963. Copyright 1963 by Scientific American, Inc'den).*



Şekil 84-4. Fetusun dolaşımının organizasyonu.

hücreleri) gebeliğin son 1-3 ayına kadar sürfaktan salgılamaya başlamazlar. Bu nedenle, pekçok prematüre bebek ve bazı miyadında doğmuş bebekler, sürfaktan salgı yeteneğinden yoksun olarak doğarlar. Bu nedenle, alveollerin kollaps eğilimi ve pulmoner ödem gelişimi yüksektir. Sürfaktanın bu etkileri engelleyici rolü Bölüm 38'de tartışılmıştır.

Doğum Sonrası Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi

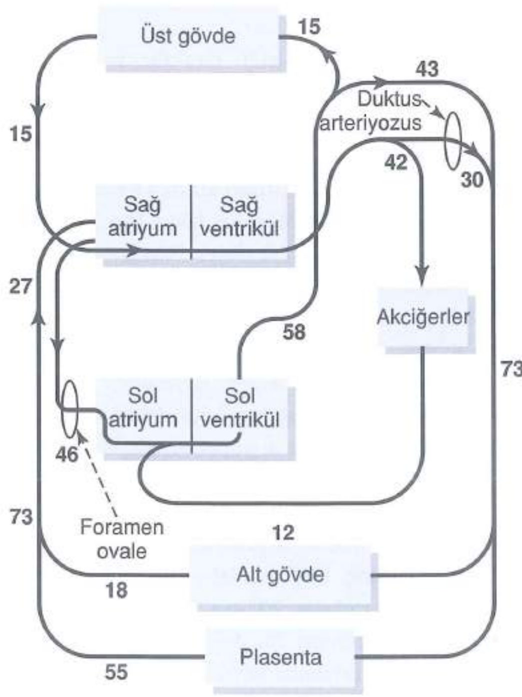
Doğumla birlikte solunumun hemen başlaması kadar önemli bir başka özellik, dolaşımın akciğerlere yeterince kan akımı sağlayacak şekilde yeniden düzenlenmesidir. Ayrıca, yaşamın ilk saatlerinde dolaşımın düzenlenmesi sonucunda, o zamana kadar çok az kan akımı olan karaciğere de, giderek artan bir kan akışı sağlanır. Bu yeniden düzenlenme olaylarını açıklamak için, öncelikle fetus dolaşımının anatomik yapısı gözden geçirilmelidir.

Fetus Dolaşımının Özel Anatomik Yapısı

Akciğerler fetusun yaşamı süresince işlevsel olmadıklarından ve karaciğer sadece kısmen işlevsel olduğundan fetus kalbinin akciğerlere ve karaciğere fazla kan pompalaması gerekmez. Bunun yanında, fetus kalbi büyük miktarda kanı plasentaya pompalamak zorundadır. Bu nedenle, fetus dolaşım sistemi özgül bir anatomik sistemle yenidoğan bebekten oldukça farklı bir şekilde çalışır.

İlk olarak, **Şekli 84-4**'de gösterildiği gibi, plasentadan umblikal venle dönen kan, karaciğeri atlayarak *duktus venosus'a* geçer. İnferiyor vena kava'dan sağ atriyuma giren kanın büyük bir kısmı sağ atriyumun arka duvarına yaklaşarak *foramen ovale'den* doğrudan sol atriyuma geçer. Bu nedenle, plasentadan gelen iyi oksijenlenmiş kan kalbin sağ tarafına değil, sol tarafına geçerek sol ventrikülden özellikle, baş ve kolların arterlerine pompalanır.

Vena kava superiyor'dan sağ atriyuma giren kan da aşağıya akarak triküspit kapaktan sağ ventriküle yönlendirilir. Bu kan, fetusun baş bölgesinden gelen oksijenini yitirmiş kandır. Oksijensiz kan sağ ventrikülden pulmoner artere pompalanır; oradan da duktus arteriyozus yoluyla inen aorta ve iki umblikal arterle plasentaya gönderilerek oksijenlenmesi sağlanır.



Şekil 84-5. Kan akımının farklı damarlarda dağılımını gösteren fetusun dolaşım sistemi şeması. Sayılar, kalbin her iki yanından belirli alanlara akan toplam kalp debisinin %'sini göstermektedir.

Şekil 84-5'de fetusta kalpten pompalanan tüm kanın çeşitli vasküler yataklara pompalanma oranları gösterilmektedir. Şekilde, tüm kanın %55'inin plasentaya gittiği, fetusun tüm dokularından geçen kanın ise sadece %45 olduğu görülmektedir. Fetusun yaşamında akciğerlere giden kan miktarı %12'dir; oysa doğumdan hemen sonra, hemen hemen kanın tamamı akciğerlere gider.

Doğumda Fetal Dolaşımdaki Değişiklikler

Doğumla birlikte fetus dolaşımında meydana gelen önemli değişimlerle ilgili olarak, Bölüm 23'de, bazı kişilerde yaşam boyu açık kalan duktus arteriyozus ve foramen ovale'nin doğumsal anomalilerinden söz edilmiştir. Bu değişimleri şöylece özetleyebiliriz.

Doğum Sırasında Azalmış Pulmoner ve Artmış Sistemik Damar Direnci. Doğumda dolaşımdaki ilk değişiklik, plasentaya kan akımının kesilmesidir. Bu da doğumla sistemik dolaşımdaki direncin yaklaşık iki katına çıkması demektir. Bu durum aort basıncını ve beraberinde sol ventrikül ve sol atriyum basıncını artırır.

İkinci olarak, akciğerlerin genişlemesi sonucu, *pulmoner vasküler direnç çok azalır.* Fetal akciğerlerin sönük bulunması, kan damarlarının baskı altında olması, akciğerlerin hacminin küçük olmasına bağlıdır. Genişlemenin hemen ardından damarlardan baskı kalkar ve kan akımına karşı direnç birkaç kat azalır. Ayrıca, fetal yaşamda akciğerlerin hipoksik durumda bulunması da büyük bir olasılıkla akciğer kan damarlarındaki tonik vazokonstriksiyondan sorumludur. Soluk alınması ile hipoksi ortadan kalkar ve vazodilatasyon gelişir. Bütün bu değişimler akciğerlerde kan akımına direncin beş kat azalmasına yol açar. Bu da *pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncını azaltır.*

Foramen Ovale'nin Kapanması. Doğumla birlikte pulmoner ve sistemik dolaşımda oluşan direnç değişiklikleri *sağ atriyum basıncında azalmaya, sol atriyum basıncında da artışa* neden olur. Bu değişiklik fetal yaşamda sağ atriyumdan foramen ovale ile sol atriyuma geçen kanın ters yönde hareket etmesine yol açar. Bunun sonucunda atriyal septumun sol tarafında, foramen ovale'nin üzerinde bulunan küçük kapak bu deliğin üzerini örter ve foramen ovale'den kan akışı engellenir.

İnsanların üçte ikisinde foramen ovale üzerindeki kapak, birkaç ay ile birkaç yıl arasında yapışarak foramen ovalenin sürekli kapalı kalmasına neden olur. Sürekli bir kapanma olmasa bile (açık foramen ovale) yaşam boyu sol atriyum basıncının sağ atriyum basıncından 2-4 mm Hg daha yüksek olması kapağı kapalı tutar.

Duktus Arteriyozus'un Kapanması. Duktus arteriyozus'un kapanması farklı nedenlere bağlıdır. Öncelikle, pulmoner direncin azalması pulmoner arteryel basıncı düşürürken, sistemik direncin artması aort basıncını yükseltir. Sonuçta, doğumdan sonra kan, fetal yaşamdakine zıt yönde, duktus arteriyozus aracılığıyla aorttan pulmoner artere akmaya başlar. Ancak, birkaç saat sonra duktus arteriyozus'un kas dokusundan zengin çeperi kasılır. Kasılma genellikle kan akımının 1-8 gün içinde durmasına neden olur. Buna duktus arteriyozus'un *işlevsel kapanması* adı verilir. Bundan sonraki 1-4 ay içinde duktus arteriyozusun lümeninde fibröz doku gelişir ve anatomik tıkanma gerçekleşir.

Duktus arteriyozusun kapanma nedeni, duktustan akan kanın oksijenlenmesindeki artışın yanı sıra, *prostaglandin* E_2 (PGE_2)'nin damar gevşetici etkisinin kaybolmasıdır. Fetal yaşamda duktus kanındaki PO_2 yalnızca 15-20 mmHg iken doğum sonrası birkaç saat içinde yaklaşık 100 mmHg'ya çıkar. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalar, duktus çeperindeki düz kasların kasılma şiddetinin oksijen kullanılabilirliğiyle yakından ilişkili olduğunu kanıtlamıştır.

Yenidoğanda birkaç binde bir oranında, duktus kapanamaz ve durum Bölüm 23'de tartışılan *patent duktus arteriyozus* ile sonuçlanır. Bazı kapanma sorunu örneklerinde aşırı duktus dilatasyonunun, duktus duvarından aşırı miktarda vazodilatatör prostaglandinlerin, özellikle prostaglandin E_2'nin aşırı miktarda salgılanmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. Gerçekten de, indometazin ilacının uygulanması prostaglandinlerin sentezini engelleyerek sıklıkla kapanmaya yol açar.

Duktus Venozus'un Kapanması. Fetal yaşamda fetusun abdominal bölgesinden gelen portal kan, umblikal ven kanıyla birleşerek, *duktus venozus* yoluyla karaciğere uğramadan, doğrudan karaciğerin yukarısında kalbin altındaki vena kavaya geçer böylece karaciğeri atlar.

Doğumdan hemen sonra umblikal vende kan akımı kesildiği halde, portal kanın büyük bir kısmı duktus venozusdan aktığı için, sadece az miktarda kan karaciğer kanallarından geçer. Duktus venozusun kaslardan zengin duvarı 1-3 saat içinde kuvvetle kasılarak kan akışını engeller. Sonuçta portal venöz basınç 0'a yakın değerden 6-10 mmHg'ya yükselir. Bu etki karaciğer sinüslerinde portal ven kan akımını sağlayacak bir güç oluşturur. Duktus venozus hemen her zaman kapanırsa da, bu kapanışın nedeni hemen hiç bilinmemektedir.

Yenidoğanın Beslenmesi

Doğumdan önce, fetus yaklaşık tüm enerjisini anne kanındaki glikozdan sağlar. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın vücudunda karaciğer ve kas glikojeni şeklinde depolanmış bulunan glikoz miktarı, yenidoğanın glikoz gereksinimini ancak birkaç saat karşılayabilir. Doğum sonrası, karaciğerin işlevi henüz yetersiz olduğundan, glikoneojenez olayı önemsiz boyutlarda kalır. Bu nedenle, ilk gün yenidoğanın kan glikozu 30-40 mg/100 ml'ye düşer. Bu normal değerin yarısından daha azdır. Neyse ki, vücutta depolanan yağ ve proteinleri metabolize eden uygun mekanizmalarla, anne sütü 2-3 gün içinde yeterli olana kadar, yenidoğanın gereksinimi karşılanır.

Yenidoğanda ortaya çıkan özgül sorunların çoğu yeterli sıvı desteğinin sağlanmasıyla ilgilidir. Çünkü, yenidoğanda vücut sıvılarının dönüşüm hızı erişkine göre yaklaşık yedi kat fazladır ve annenin süt desteği verebilmesi için birkaç gün gerekir. Yenidoğanın ağırlığı yaşamının ilk iki üç gününde, genellikle %5-10, bazen de %20 kadar azalma gösterir. Ağırlık kaybının ana nedeni, vücuttaki katı maddelerden çok sıvı kaybıyla ilgilidir.

Yenidoğana Özgü İşlevsel Problemler

Yenidoğan döneminin en önemli özelliği çeşitli hormonal ve nörojenik sistemlerin dengesizliğidir. Bu kısmen vücudun farklı organlarında gelişimin yeterince tamamlanmamış olmasından, kısmen de basitçe kontrol sistemlerinin yeni yaşam biçimine henüz tam adapte olamamasından kaynaklanır.

Solunum Sistemi

Yenidoğanın normal solunum frekansı dakikada yaklaşık 40, soluk hacmi ise her bir soluk için ortalama 16 ml'dir. Bu toplam soluk hacminin dakikada 640 ml olduğunu gösterir ki, erişkinin vücut ağırlığına kıyaslanırsa yaklaşık iki kat fazla demektir. *Yenidoğanın fonksiyonel rezidüel kapasitesi, vücut ağırlığına göre, erişkindekinin yalnız yarısı kadardır.* Bu fark, yenidoğanda solunumun yavaşlaması halinde, kan gazlarının konsantrasyonlarında döngüsel aşırı artışlara ve azalmalara yol açar. Çünkü akciğerlerdeki rezidüel hava, gaz konsantrasyonlarındaki değişiklikleri düzeltir.

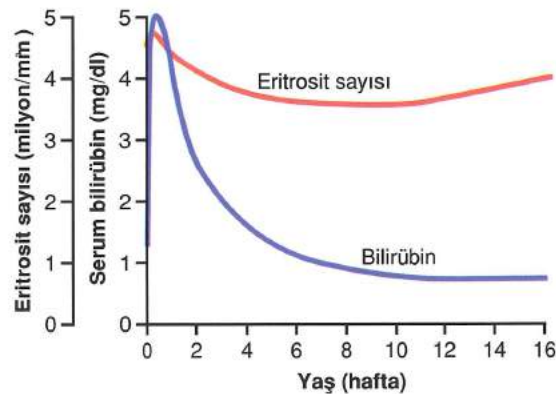
Dolaşım

Kan Hacmi. Yenidoğanın kan hacmi, doğumdan hemen sonra ortalama 300 ml kadardır. Eğer bebek doğum sonrası birkaç dakika plasentaya bağlı bırakılır, ya da umblikal kordun kanı bebeğin dolaşımına gönderilirse, 75 ml kadar kanın daha eklenmesi sonucu yenidoğanın toplam kan hacmi 375 ml'ye ulaşır. Bunu izleyen birkaç saat içinde, kandan yenidoğanın dokularının arasına sıvı sızması nedeniyle hematokrit değeri yükselir; fakat kan hacmi tekrar normal değeri olan 300 ml'ye düşer. Bazı çocuk hekimleri, göbek kordonundan elde edilen bu ilave kanın, hafif pulmoner ödemle birlikte belirli düzeyde solunum güçlüğü yaratabileceğini düşünmektedir. Fakat bu fazladan eritrositler yenidoğan için sıklıkla çok önemlidir.

Kalp Debisi. Yeni doğanın kalp debisi ortalama 500 ml/ dak kadardır. Solunum ve vücut metabolizması gibi, bu da vücut ağırlığına göre erişkindekinin yaklaşık iki katı demektir. Çok nadir olarak, doğumda plasentadan kanamaya bağlı olarak, çocuk düşük kalp debisiyle doğabilir.

Arteryel Basınç. Doğumu izleyen gün içinde bebeğin arteryel basıncı ortalama 70 mmHg sistolik, 50 mmHg diyastolik olarak bulunur. Bu değerler yavaş yavaş yükselerek, aylar sonra ortalama 90/60 mmHg'ya ulaşır. Daha sonra bu artışlar yavaşlar. Ancak, püberte döneminde erişkin değeri olan 115/70 mmHg'ya çıkar.

Kanın Özellikleri. Yenidoğanın eritrosit sayısı mm^3'de ortalama 4 milyon kadardır. Eğer kordon kanı yenidoğanın kanına katılırsa alyuvar sayısı yaşamın ilk birkaç saatinde 0,5-0,75 milyon daha artarak, **Şekil 84-6**'da gösterildiği gibi, mm^3'de yaklaşık 4,75 milyona çıkar. Bundan birkaç hafta sonra, yenidoğanda kan yapımı azalır. Bu azalma fetal yaşamda kırmızı kan hücre oluşumunu uyaran hipoksik uyarının azalmasıyla açıklanmaktadır. Böylece ortalama eritrosit sayısı **Şekil 84-6**'da gösterildiği gibi, 6-8 hafta içinde mm^3'de 4 milyondan daha az olur. Daha sonra yenidoğanın eritrosit yapım aktivitesi artar; eritrosit sayısını 2-3 ay sonra normale döndürecek yeterli uyarı oluşur. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın lökosit sayısı mm^3'de



Şekil 84-6. Yaşamın ilk 16 haftasında, eritrosit sayısı ve serum bilirübin konsantrasyonundaki değişimler. Yaşamın 6.-12. haftalarında fizyolojik anemi ve ilk 2 haftada fizyolojik hiperbilirübinemi görülmektedir.

45.000'dir, yani normal erişkinin yaklaşık beş katı kadardır.

Yenidoğanın Sarılığı ve Eritroblastozis Fetalis. Fetusta oluşan bilirübin plasentayı geçerek annenin karaciğerinden atılır. Ancak, doğum sonrası yenidoğan için bilirübinin tek atılma yeri, kendi karaciğeridir. O da yaşamın ilk haftalarında yeterli işlev yapamadığından, önemli miktarda bilirübini glukuronik asitle birleştirip, safraya atamaz. Sonuçta, plazmada bilirübin konsantrasyonu normalde 1 mg/100 ml'den daha az olması gerekirken, yaşamın ilk üç günü 5 mg/100 ml'ye çıkabilir. Daha sonra karaciğer işlevini yapmaya başlar ve bilirübin giderek normale iner. **Şekil 84-6**'da gösterilen bu koşula *fizyolojik hiperbilirübinemi* adı verilir. Bu sırada yenidoğanın derisinde ve özellikle göz skleralarında, bir veya iki hafta süresince hafif bir ikter (sarılık) görülür.

Ancak, yenidoğanda ileri derecede sarılık yaratan çok önemli bir neden *eritroblastozis fetalis'tir.* Bu durum Bölüm 33'te anne ile çocuk arasında Rh faktörü uyuşmazlığı ile ilgili olarak etraflı şekilde tartışılmıştır. Kısaca, *eritroblastotik bebek*, anne Rh (-) ise, kalıtımla babadaki Rh (+) özelliği alır. Anne fetüsün kan hücrelerindeki Rh (+) faktöre (bir protein) karşı immünize olduktan sonra, antikorlar oluşur ve fetüse geçer. Anneden çocuğa geçen antikorlar, fetüsün eritrositlerini haraplayarak plazmaya aşırı bilirübin serbestlenmesine yol açar ve fetüste eritrosit azlığına bağlı ölüme neden olur. Modern obstetrik tedavi yöntemleri geliştirilmeden önce bu koşula, hafif ya da ciddi boyutlarda, her 50-100 yenidoğanın birinde rastlanırdı.

Sıvı Dengesi, Asit-Baz Dengesi ve Böbrek İşlevi

Yeni doğanda sıvı alma ve atılma hızı vücut ağırlığına göre, erişkindekinin yedi katı kadar daha fazladır. Bu nedenle, sıvı alınması ya da atılmasındaki küçük bir değişim bile hızla çeşitli bozukluklara yol açabilir.

İkinci olarak, yenidoğanın metabolizma hızı vücut kütlesine oranla, erişkindekinin iki katı büyüktür. Bu da normalde oluşan asit miktarından iki katı fazla asit yapıldığı anlamına gelir ve bu nedenle yenidoğanda asidoza eğilim fazladır. Üçüncü olarak, böbreğin fonksiyonel gelişimi, bebek bir ayını doldurana kadar tamamlanamaz. Örneğin, yenidoğanın böbrekleri, plazma ozmolaritesinin yalnız 1,5 katı kadar idrarı yoğunlaştırabilir. Oysa, erişkin böbreğinde idrarı yoğunlaştırma plazma ozmolaritesinin 3 ya da 4 katına kadar ulaşabilir. Yenidoğanda böbreklerin yeterince gelişmemiş olması, sıvı döngüsünün hızlanmasına, asit oluşumunun fazlalaşmasına neden olur. Bu da, asidoz, dehidratasyon ve bazı durumlarda aşırı hidratasyon gibi çok önemli problemlerin ortaya çıkış nedenini açıklamaktadır.

Karaciğerin İşlevi

Yaşamın ilk günleri içinde, yenidoğanda karaciğerin işlevleri son derece yetersizdir. Aşağıda sıralanan etkiler de bunun kanıtıdır:

1. Yenidoğanın karaciğerinde bilirübinin glukuronik asitle bağlanması oldukça zayıftır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde çok az bilirübin atılabilir.
2. Yenidoğanın karaciğerinde, plazma proteinlerinin yapımı yetersizdir. Bu nedenle ilk haftalar içinde plazma protein konsantrasyonu, daha büyük çocuklara oranla %15-20 daha azdır. Çok ender olarak da, plazma protein konsantrasyonunun çok düşük olması sonucu yenidoğanda hipoproteinemik ödem gelişir.
3. Karaciğerin özellikle glikoneojenez işlevi yetersizdir. Bunun sonucunda, beslenmeyen bebeklerde kan glikoz düzeyi yaklaşık 30-40 mg/dl'ye düşer (normalin yaklaşık yüzde 40'ı) ve yenidoğan yeterli besin alıncaya kadar enerji için kendi yağ deposuna bağımlı kalır.
4. Yenidoğanın karaciğeri, normal kan pıhtılaşması için gerekli olan pıhtılaşma faktörlerinin de çok azını yapabilir.

Enerji Sağlayan Besinlerin Sindirimi, Emilimi, Metabolizması ve Beslenme

Genellikle, yenidoğanın besinleri sindirme, emilim yapma ve metabolize etme yetenekleri, daha büyük çocuklardan farklı değildir. Ancak, aşağıda sıralanan üç farklı durum dikkati çeker.

1. *Yenidoğanda pankreasın amilaz salgısı eksik olduğundan*, yenidoğan, nişastalardan daha büyük çocuklara göre daha az yararlanır.

2. *Yağların gastrointestinal kanaldan emilimi daha büyük çocuklara göre azdır.* Sonuçta yağ içeriği yüksek olan inek sütü gibi besinlerin emilimi sıklıkla yetersizdir.

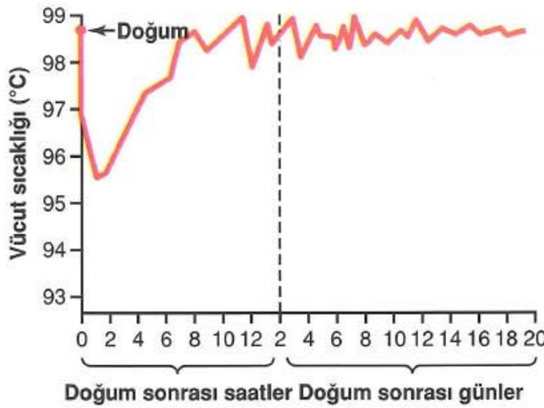
3. Yaşamın ilk haftalarında karaciğer işlevleri yetersiz olduğundan, *kan glikoz konsantrasyonu düşük ve değişkendir.*

Yenidoğan özellikle protein sentezi yapma, depolayabilme yeteneğine sahiptir. Gerçekten, uygun bir diyetle beslenen bebekte, sindirilen amino asitlerin %90 kadarı vücut proteinlerini oluşturmak amacıyla kullanılır. Bu oran erişkine göre oldukça yüksektir.

Metabolizma Hızında Artma ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesinde Yetersizlik. Yenidoğanın normal vücut ağırlığına göre metabolik hızı, erişkine göre yaklaşık iki kat yüksektir. Bu oranlar, yenidoğanda kalp debisi ve dakika soluk hacminin vücut ağırlığına göre iki kat fazla olmasına benzer.

Bununla birlikte, vücut kütlesine göre vücut yüzeyi çok geniş olduğundan, ısı vücuttan hızla kaybedilir. Bunun sonucu, yenidoğanda, özellikle prematüre bebekte, vücut sıcaklığı kolayca düşer. **Şekil 84-7** vücut sıcaklığının normal yenidoğanda bile doğum sonrası, birkaç saat içinde, birkaç derece azaldığını ve ardından 7-10 saat içinde tekrar normale döndüğünü göstermektedir. Ancak, yaşamın ilk günlerinde vücut sıcaklığını düzenleyen mekanizmalar yetersizdir; bu nedenle sıcaklıkta belirgin sapmalar oluşur (**Şekil 84-7**).

Yaşamın İlk Haftalarında Besin Gereksinimi. Doğum anında bebeğin beslenme durumu genellikle yeterli ve dengelidir. Bu denge annenin uygun diyetle beslenmiş olması koşulunda geçerlidir. Ayrıca, çocuğa yeterli besin verilecek olursa gastrointestinal sistem tüm besinleri



Şekil 84-7. Doğuman hemen ardından yenidoğanın vücut sıcaklığının düşmesi ve yaşamın ilk birkaç günü içinde görülen vücut sıcaklığındaki düzensizlikler.

sindirip emme yeteneğini fazlasıyla gösterir. Ancak, çocuğun erken dönem beslenmesiyle ilgili üç özel problem ortaya çıkar.

Kalsiyum ve D Vitamini Gereksinimi. Yenidoğanın kemikleri doğum anında hızlı bir kemikleşme dönemindedir; bu nedenle, yenidoğan döneminde kalsiyumun yeterli düzeyde olması gerekir. Düzenli bir şekilde sütle beslenme bu gereksinimi karşılar. Ancak, D vitamini yokluğu ya da azlığında gastrointestinal kanalda kalsiyum emilimi azalır. Bu nedenle, D vitamini eksikliği olan süt çocuklarında, doğum sonrası birkaç hafta içinde ağır bir raşitizm gelişir. Bu olay prematüre bebeklerde çok daha belirgindir; çünkü prematüre bebekte gastrointestinal kanalda kalsiyum emilimi normal bebeğinkine oranla çok azdır.

Diyette Demir Bulunmasının Gerekliliği. Eğer anne gebelik süresince yeterince demir almışsa, bebeğin karaciğerinde de yeterli miktarda demir depolanır. Bu demir doğumdan sonra 4.-6. aylarda kan yapımında kullanılacaktır. Annenin yeterince demir almamış olması halinde ise, yaşamın 3. ayından itibaren bebekte ağır bir anemi gelişir. Bu olasılığı engellemek için, iki veya üçüncü aydan başlayarak bebeklere yumurta sarısı gibi yüksek oranda demir içeren besinler verilmeli ya da başka şekillerde demir takviyesi yapılmalıdır.

Yenidoğanda C Vitamini Eksikliği. Fetus dokularında önemli miktarlarda askorbik asit (C vitamini) depo edilemez. Oysa, bu vitamin süt çocuğunun kıkırdak, kemik ve diğer hücrelerarası yapılarının gelişmesi için önemlidir. Ancak, inek sütü gibi sütlerde anne sütünün dörtte biri kadar askorbik asit bulunur. Bu nedenle, yaşamın üçüncü haftasında portakal suyu gibi C vitamini içeren diğer kaynaklardan yararlanılması gerekir.

Bağışıklık

Yenidoğanın bağışıklığı çoğunlukla anneden kazanılır; çünkü, anne kanındaki antikorların büyük bir kısmı plasenta yoluyla fetusa geçer. Buna karşın, yenidoğanın kendi antikorlarını üretmesi yetersizdir. Birinci ayın sonunda bebeğin antikorlarının da içinde bulunduğu gama globulinler, yarısından daha az bir düzeye kadar azalır. Bu da bağışıklıkta azalmaya neden olur. Daha sonra, kendi bağışıklık sistemi antikor üretmeye başlar ve gama globulin konsantrasyonu 12.-20. aylarda normale ulaşır.

Doğumdan hemen sonra gama globulinlerdeki azalmaya karşın, anneden gelen antikorlar 6 ay kadar yenidoğanı çocukluk döneminin önemli enfeksiyon hastalıklarına karşı korur. Bu hastalıklar difteri, kızamık, polyo'dur. Bu nedenle bebeğin bu hastalıklara karşı altı aydan önce aşılanması gerekmez. Ancak, boğmacaya karşı anneden kazanılan antikorlar yenidoğanı korumaya yeterli değildir. Bebeğin güvenliği bakımından yaşamın ilk ayında veya daha sonra bu hastalığa karşı aşılanması gerekir.

Alerji. Yenidoğanda alerji çok ender görülür. Aylar sonra bebekte antikorlar yapılmaya başlandığında şiddetli alerjik durumlar gelişebilir. Çoğu kez dramatik boyutlarda egzema, gastrointestinal bozulduklar hatta anafilaksi olabilir. Çocuğun büyümesiyle bağışıklık sistemi gelişir ve alerjik belirtiler kaybolur. Bağışıklıkla alerji arasındaki ilişkiler Bölüm 35'de tartışılmıştır.

Endokrin Problemler

Yenidoğan endokrin sistemi doğum anında oldukça gelişmiş durumdadır ve çocukta endokrin bozuklukların hemen ortaya çıkması çok ender görülür. Bunun yanında, yenidoğan endokrinolojisiyle ilgili önemli özel durumlar vardır. Bunlar:

1. Eğer, bir kız çocuğuna gebe olan kadın tedavi amacıyla, androjen hormonu kullanırsa ya da gebelik sürecinde bir androjenik tümör gelişirse, çocuğun cinsel organlarında ileri derecede erkekleşme görülür. Bu durum bir çeşit *hermafroditizm'e* neden olur.
2. Gebelik sırasında plasentadan ve annenin bezlerinden salgılanan cinsel hormonlar, bazen yaşamın ilk günlerinde yenidoğanın memelerinde süt oluşumuna yol açar. Bazen memelerde inflamasyon, hatta enfeksiyöz mastit de gelişebilir.
3. Tedavi görmemiş diyabetik bir anneden doğan çocukta, pankreas Langerhans adacıkları önemli derecede hipertrofi ve hiperfonksiyon gösterebilir. Sonuç olarak, yenidoğanın kan glikoz konsantrasyonu, doğumdan kısa bir süre sonra 20 mg/dl'den daha düşük bir düzeye inebilir. Neyse ki, bu koşulda yenidoğanın yanıtı, erişkindekine benzemez. Bu düzeydeki kan glikoz konsantrasyonuna bağlı insülin şoku veya koma hali çok ender görülür. Tip-II diyabetli anneler, çoğunlukla iri bebekler doğururlar. Annede Tip-II diyabet insülinin metabolik etkilerine ve plazma insülin konsantrasyonundaki kompansasyona bağlı artışlara karşı direnç oluşumu ile ilgilidir. Bu nedenle plazmada insülin konsantrasyonu yüksektir. İnsülin düzeyindeki artış, fetal büyüme faktörlerini arttırarak, doğum ağırlığının artışına neden olur. Fetusun, glikoz ve diğer besinlere karşı gereksiniminin artması da, fetal büyümenin artmasına katkıda bulunur. Ancak, fetüs ağırlığındaki artış, çoğunlukla vücut ağırlığının artması şeklindedir. Fetusün boyu, aynı oranda uzamaz. Bunun yanında bazı organların

boyutlarında artış görülür *(organomegali)*. Kontrol edilemeyen Tip-I diyabetli annelerde (insülin salgısının eksikliği nedeniyle) fetal büyüme yetersizdir. Nedeni, annede metabolik yetersizlik olmasıdır. Buna bağlı olarak, fetusun büyümesi ve dokuların gelişmesi, genellikle yetersiz kalır. İntrauterin mortalite oranı yüksektir. Mortalite miyadındaki fetuslarda da sıklıkla görülebilir. Bebek ölümlerinin nedeni 2/3 oranında daha önceki bölümde tartışılan, *sıkıntılı solunum sendromudur.*

4. Ender olarak, bebekler adrenal korteks hipofonksiyonuyla doğarlar. Bu durum, bir olasılıkla böbreküstü bezlerinin aşırı uyarılmasına bağlı, bezlerdeki *tükenme atrofisi* ya da *agenezis* sonucudur.
5. Eğer, gebe kadında hipertiroidizm varsa veya aşırı tiroit hormonu tedavisi görüyorsa, yenidoğanın geçici olarak az salgı yapan bir tiroit beziyle doğma olasılığı büyüktür. Bunun yanında, gebelik öncesi annenin tiroit bezi çıkarılmışsa gebelik sırasında hipofiz bezi aşırı tirotropin salgılar ve çocuğun geçici hipertiroidi ile doğmasına neden olur.
6. Tiroit hormon salgısı az olan fetusta kemikler iyi gelişmez ve mental gerilik görülür. Bu sendroma Bölüm 77'de tartışılan *kreten cüceliği* adı verilir.

Prematüre Bebeğin Özel Problemleri

Yenidoğanın yaşamıyla ilgili tüm problemler, prematüre bebekte çok daha şiddetlenmiş olarak ortaya çıkar. Bunlar iki başlık altında toplanabilir: (1) Belirli organ sistemlerindeki olgunlaşmanın geri kalması ve (2) çeşitli homeostatik kontrol sistemlerin değişkenliği. Bu etkilerden ötürü, prematüre bebek miyadından 2,5-3 ay önce doğmuşsa, yaşama şansı çok azdır.

Prematüre Bebekte Gelişme Geriliği

Prematüre bebeklerde vücuttaki hemen tüm organ sistemlerinde gelişme geriliği vardır. Prematüre çocuğun hayatını kurtarmak için bunlardan bazıları daha özel bir dikkat ister.

Solunum. Solunum sistemi prematüre çocukta özellikle gelişmemiş olabilir. Çocuğun büyüklüğüne bağlı olarak akciğerlerin vital kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitesi çok düşüktür. Sürfaktan salgısı çok az ya da hiç yoktur. Buna bağlı olarak *sıkıntılı solunum sendromu,* yaygın bir ölüm nedenidir. Yenidoğanda fonksiyonel rezidüel kapasitenin düşük olması, sıklıkla Cheyne-Stokes tipi periyodik solunuma yol açar.

Gastrointestinal İşlev. Prematüre bebeğin bir başka önemli problemi, gerekli besinlerin sindirimi ve emilimidir. Eğer çocuk iki aydan daha fazla erken doğmuşsa, sindirim ve emilim işlevleri hemen daima yetersizdir. Yağ emilimi çok zayıf olduğundan prematüre bebeğe düşük yağ diyetinin uygulanması gerekir. Ayrıca prematüre çocuğun kalsiyum emilimi ileri derecede zorlaşmıştır. Bu güçlük daha teşhis edilmeden, ağır bir raşitizm gelişebilir. Bu nedenle, yeterince kalsiyum ve D vitamini almasına özen gösterilmelidir.

Diğer Organların İşlevleri. Diğer organ sistemlerindeki gelişme gerilikleri de çoğu kez prematüre çocuklarda önemli problemler yaratır: (1) Karaciğerin gelişme geriliği çoğu kez ara metabolizmayı bozar. Koagülasyon faktörlerinin oluşumu yetersizdir ve sıklıkla kanama eğilimi ortaya çıkar. (2) Böbreklerin gelişim geriliği özellikle vücuttan asitlerin atılmasını yetersiz kılar. Bu da ciddi bir asidoz tehlikesine ve sıvı dengesi bozukluklarına zemin hazırlar. (3) Kemik iliğinde kan oluşum mekanizmasının yetersizliği hızla anemi gelişimine yol açar. (4) Lenfoid organlarda gama globulin oluşumunun baskılanması genellikle ciddi enfeksiyonlara neden olur.

Prematüre Bebekte Homeostatik Kontrol Sistemlerinin Değişkenliği

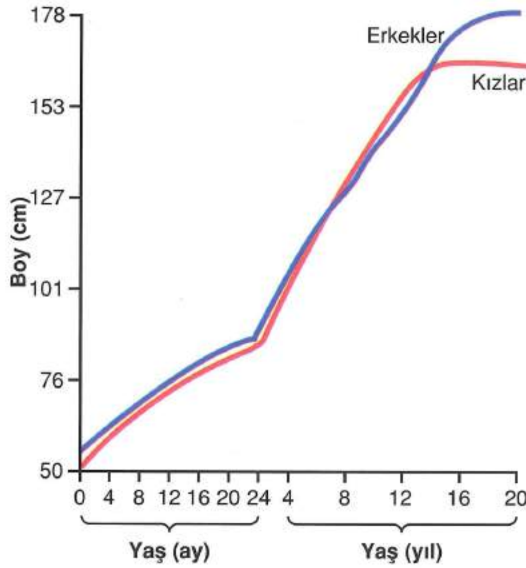
Prematüre bebeklerde çeşitli organ sistemlerinin olgunlaşma eksiklikleri, vücutta homeostatik sistemlerde ileri derecede değişkenliğe yol açar. Örneğin, asit-baz dengesi özellikle besin alımının zaman zaman değişmesine bağlı olarak çok büyük sapmalar gösterir. Benzer şekilde, karaciğerde gelişim eksikliğine bağlı olarak kandaki protein konsantrasyonunun düşmesi, sıklıkla *hipoproteinemik ödeme* neden olur. Çocuklarda kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesindeki yetersizlikler, hipokalsemik tetani yaratır. Kan glikoz konsantrasyonu da, çoğunlukla beslenme düzenine bağlı olarak son derece geniş sınırlar içinde (20-100 mg/dl) değişebilir. İç ortamdaki bu aşırı değişiklikler gözönüne alınırsa, 3 ay veya daha erken doğan prematüre bebekte mortalitenin yüksek olması şaşırtıcı değildir.

Vücut Sıcaklığının Değişkenliği. Prematüre bebeğin en önemli problemlerinden biri, normal vücut sıcaklığını koruyamamasıdır. Bebeğin sıcaklığı çevre sıcaklığına yaklaşma eğilimindedir. Normal oda sıcaklığında, çocuğun sıcaklığı 32,2°C'ın altında hatta 26,7°C'de sabitleşebilir. İstatistiksel araştırmalar, vücut sıcaklığı 35,5°C'den düşük olan çocuklarda ölüm oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, prematüre bebeğin tedavisinde genellikle kuvözlerin kullanılması zorunludur.

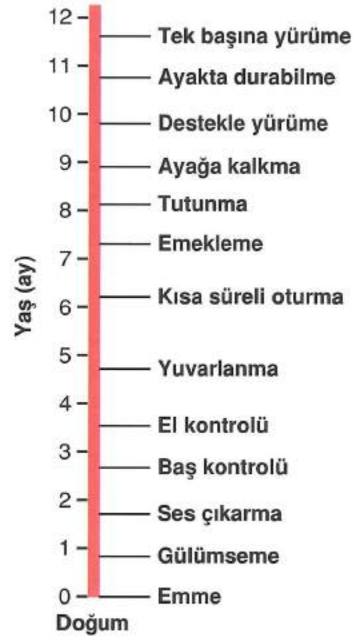
Prematüre Bebeğin Yüksek Doz Oksijen Tedavisinde Körlük Tehlikesi

Prematüre bebeklerde sıklıkla gelişen sıkıntılı solunum sendromu, prematüritenin tedavisinde oksijen tedavisini zorunlu kılar. Ancak tedavi sırasında uygulanan yüksek konsantrasyondaki oksijenin, özellikle erken prematürelerde körlüğe yol açtığı belirlenmiştir. Olayın nedeni, çok fazla oksijenin retinada yeni oluşan kan damarlarının büyümesini durdurmasıdır. Daha sonra, oksijen tedavisi durdurulduğunda, kan damarları yitirdikleri süreyi yakalamak için hızla büyür ve büyük bir kütle halinde korpus vitreum içine uzanarak ışığın pupilladan retinaya girmesini engeller. Daha sonra damarlar fibröz dokuya dönüşerek şeffaf vitröz humorun bulunması gereken bölgeyi kaplarlar.

Retrolental fibroplazi adı verilen bu durum kalıcı körlüğe neden olur. Bu nedenle, prematüre çocuklarda yüksek konsantrasyonlarda oksijen tedavisinden kaçınmak gerekir. Fizyolojik araştırmalar yüzde 40 oranına kadar oksijen tedavisinin genellikle güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak, bazı çocuk fizyologları tam bir güvenliğin



Şekil 84-8. Çocukluktan 20 yaşa kadar erkeklerde ve kızlarda ortalama boy.



Şekil 84-9. Yaşamın ilk yılında çocuğun davranışsal gelişimi.

ancak solunan havadaki normal oksijen konsantrasyonu ile sağlanacağını savunurlar.

Çocuğun Büyümesi ve Gelişmesi

Yenidoğan döneminden çocukluğa uzanan en önemli fizyolojik sorunlar, büyüme sırasında gerekli özel metabolik maddelerle ilgilidir. Bunlar metabolizma ve endokrinoloji bölümlerinde etraflıca ele alınmıştır.

Şekil 84-8'de doğumdan 20 yaşa kadar kız ve erkeklerdeki boy değişimleri gösterilmiştir. Burada her iki cinsin birinci on yılın sonuna kadar hemen hemen aynı boylarda gittiğine dikkat ediniz. 11-13 yaşlar arasında kızlarda östrojen boydaki büyümeyi hızlandırmakta ancak, 14-16 yaşlarında uzun kemiklerdeki epifizlerin kapanmasıyla boy uzaması durmaktadır. Bu durum, erkekte testosteronun etkisine zıt görünmektedir. Çünkü testosteronun daha ileri yaşlarda genellikle 13-17 yaş arasında büyümeyi hızlandırdığı bilinmektedir. Bunun yanında, erkeklerde büyüme daha uzun sürdüğünden uzama durduğunda boy uzunluğu kızlardan oldukça fazladır.

Davranışsal Gelişim

Davranışların gelişmesi özellikle sinir sisteminin gelişimiyle ilgilidir. Burada sinir sistemindeki anatomik yapıların olgunlaşmasıyla, eğitimin yarattığı olgunlaşmayı ayırmak son derece güçtür. Anatomik araştırmalar, merkezi sinir sisteminde önemli traktuslardaki miyelinleşmenin yaşamın ilk yılı sonuna kadar olgunlaşmadığını göstermiştir. Bu nedenle çoğu kez, sinir sisteminin doğumda tam görev yapmadığı söylenir. Beyin korteksi ve onunla ilgili görme gibi işlevlerin gelişebilmesi için doğumdan sonra aylar geçmesi gerekir.

Doğumda beynin büyüklüğü erişkindekinin yüzde 26'sı kadardır. Birinci yılın sonunda ağırlık %55'e ulaşır. İkinci yılın sonunda ise neredeyse erişkininkine ulaşır. Kafa kemiklerindeki sütür ve fontanellerin kapanmasından sonra, ilk iki yaşın sonrasında beynin ek olarak sadece %20 oranında daha büyümesi sağlanır. **Şekil 84-9**'da çocuğun yaşamının ilk yılındaki normal gelişim çizelgesi görülmektedir. Çocuğun gelişimi ile bu çizelgenin karşılaştırılması, mental ve davranış gelişimininin klinik değerlendirmesinde kullanılır.

Kaynaklar

Brew N, Walker D, Wong FY: Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 306:R773, 2014.

Coceani F, Baragatti B: Mechanisms for ductus arteriosus closure. Semin Perinatol 36:92, 2012.

Forhead AJ, Fowden AL: Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J Endocrinol 221:R87, 2014.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. Physiology (Bethesda) 21:29, 2006.

Gao Y, Raj JU: Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. Physiol Rev 90:1291, 2010.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med 359:61, 2008.

Grijalva J, Vakili K: Neonatal liver physiology. Semin Pediatr Surg 22:185, 2013.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Hines MH: Neonatal cardiovascular physiology. Semin Pediatr Surg 22:174, 2013.

Johnson MH: Functional brain development in humans. Nat Rev Neurosci 2:475, 2001.

Kugelman A, Colin AA: Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. Pediatrics 132:741, 2013.

Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al: Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. Lancet 382:273, 2013.

Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. N Engl J Med 362:529, 2010.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. Physiology (Bethesda) 24:58, 2009.

Palinski W: Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. Circulation 129:2066, 2014.

Raju TN: Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 17:126, 2012.

Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, et al: Neurobiology of premature brain injury. Nat Neurosci 17:341, 2014.

Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL: Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 16:298, 2013.

Sulemanji M, Vakili K: Neonatal renal physiology. Semin Pediatr Surg 22:195, 2013.

XV

ÜNİTE

Spor Fizyolojisi

Spor Fizyolojisi

Vücudun, ağır egzersizdeki kadar aşırı bir stresle karşılaştığı az sayıda stres vardır. Gerçekten ağır egzersizlerin bazıları bir süre devam ettiklerinde kolayca öldürücü olabilirler. Bu nedenle, spor fizyolojisinde, vücut mekanizmalarına hangi sınırlara kadar stresin uygulanabileceği başlıca tartışma konusudur. Buna basit bir örnek verecek olursak: Çok yüksek ateşi olan bir kişide, ölüme yakın dönemde, vücut metabolizması yaklaşık yüzde 100 artar. Bununla karşılaştırıldığında, bir sporcuda maraton yarışında vücut metabolizması normalin yüzde 2000 üstüne kadar yükselebilir.

Kadın ve Erkek Atletler

Bu bölümde verilen nicel verilerin çoğu genç erişkin erkeklere aittir. Bu sadece erkek atletlere ait değerleri bilmek istememizden değil, kısmen ölçümlerin erkek atletlerde tamamlanabilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber, kadın atletlerde yapılan bu tip ölçümlerde, erkekler için uygulanana benzer temel fizyolojik prensipler uygulanır. Yalnız vücut büyüklüğü ve bileşimindeki farklılıklar ile erkek seks hormonu olan testosteronun var olup olmamasının yarattığı nicel değişiklikler bunun dışındadır.

Genelde, kadınlarda kaydedilen nicel değerlerin çoğu erkekte kaydedilen değerlerin üçte ikisi ile dörtte üçü arasında değişmektedir. Bunlar kas kuvveti, pulmoner ventilasyon ve kalbin dakika hacmi gibi hepsi esas olarak kas kütlesi ile ilişkili değerlerdir. Kesit yüzeyinin santimetre karesine isabet eden kuvvet biriminden hesap edildiğinde, kadınların kasları erkekte ölçülen kas gücü ile - 3-4 kg/cm^2 arasında- hemen tamamen aynı en üst kasılma kuvveti değerine ulaşabilirler. Bu nedenle, toplam kas performansındaki farkın büyük bir kısmı, daha sonra tartışılacağı gibi, erkeğin endokrin farkına bağlı olarak kas kütlesi yüzdesinin fazlalığından ileri gelir.

Kadınların, erkek atletlere göre, performans yeteneklerinin iyi bir göstergesi maraton yarışlarındaki koşma hızıdır. Karşılaştırıldığında, yüksek performanslı kadın atletlerin koşma hızı yüksek performanslı erkeklerinkinden %11 daha az bulunmuştur. Diğer taraftan, bazı durumlarda kadınlar erkeklere göre daha üstün olabilmektedirler. Örneğin, Manş kanalını çift yönlü yüzmede olduğu gibi; kadınlarda, derialtı yağının fazlalığının ısı kaybını önlemesi, yüzmeyi kolaylaştırması ve bu korunan enerjiyi daha uzun süre kullanabilme avantajı vardır.

Erkek testislerinden salgılanan *testosteronun*, vücudun her tarafında, özellikle kaslarda protein birikimini artıran güçlü bir *anabolik etkisi* vardır. Gerçekten de, spor faaliyetlerine çok az katılsa bile testosteronu normal seviyedeki erkeklerin kasları testosteronu bulunmayan kadınlardan yaklaşık yüzde 40 daha fazladır.

Kadın cinsel hormonu olan *östrojen* kadın ve erkek arasındaki bazı performans farklarını açıklayabilirse de, onun etkisi testosteronunkine yaklaşamaz. Östrojenin kadında özellikle göğüsler, kalçalar ve derialtı dokusunda yağ birikimini artırdığı bilinmektedir. Hiç değilse kısmen, bu nedenle, atlet olmayan kadınlarda vücutta ortalama yüzde 27 yağ bulunurken, atlet olmayan erkeklerde bu oran yaklaşık yüzde 15'dir. Bu durum en yüksek düzeydeki atletik performansta, eğer yapılan iş, hıza veya toplam vücut kas gücünün vücut ağırlığına oranına bağımlı ise bir dezavantajdır.

Egzersizde Kaslar

Kaslarda Güç, Kuvvet ve Dayanıklılık

Atletik çalışmalarda sonucu belirleyecek olan, kasların sizin için ne yapabileceği, gerektiği zaman hangi kuvveti verebileceği, iş performansında hangi gücü gösterebileceği ve aktivitelerini ne kadar sürdürebileceğidir.

Bir kasın kuvvetini esas olarak büyüklüğü belirler. *En yüksek kasılma kuvveti kasın enine kesitinin cm^2'si başına 3-4* Kg'dir. Testosteron alarak veya egzersiz antrenman programları ile kaslarını geliştirmiş kişiler, büyük bir kas gücü kazanırlar.

Kas gücüne bir örnek vermek için, dünya standartlarına uygun düzeydeki bir ağırlık kaldırma çalışması yapan bir sporcuda, kuadriseps kasının enine kesitinin 150 cm^2 kadar olabileceğini söyleyebiliriz. Bu durumda, ölçülebilen en yüksek kas kontraksiyon kuvveti 525 kg olan bu gücün tamamının patella tendonuna uygulanacağını biliyoruz. Bu nedenle, tendonun yırtılma ya da dizin altından tibiyaya yapıştığı yerden ayrılma olasılığının ne kadar büyük olabileceği kolayca anlaşılır. Ayrıca, bir eklemi hareket ettiren tendonda böyle büyük bir kuvvet geliştiği zaman, eklemin yüzeylerine veya bazen de eklemi hareket ettiren ligamentlere benzer kuvvetler uygulanmış olur. Bu kuvvet kıkırdak

kaymasına, eklem etrafında kompresyon kırıklarına veya ligamentlerin yırtılmasına yol açmaktadır.

Kasların taşıma kuvveti kontraksiyon kuvvetine göre yaklaşık %40 daha büyüktür. Yani, eğer kas kontraksiyon durumunda iken, kas dışında bir güç, atlamadan sonra ayağın toprağa çarpmasında olduğu gibi, onu germeye çalışırsa; kasa, kasılarak kısaltan kuvvetten yüzde 40 daha fazla kuvvet uygulamak gerekmektedir. Böylece kas kontraksiyonu sırasında patella tendonuna uygulandığını hesapladığımız 525 kg'lık güç, taşıma kasılması sırasında 735 kg'a çıkar. Bu da tendon, eklem ve ligamentlere daha karmaşık problemler yükler. Kasın kendisinde de iç yırtılmalar olabilir. Gerçekten de, maksimum kasılmış bir kasın gerilmesi kasta ileri derecede ağrılı bir durum yaratmak için en uygun yoldur.

Kasların yaptığı mekanik iş, kaslara uygulanan güç ile kasılma mesafesinin çarpımından elde edilen kas gücüdür. Kas kontraksiyon *gücü* kas kuvvetinden farklı olarak, kasın birim zamanda yapabildiği toplam iş miktarının ölçümüdür. Burada yalnız kasın kontraksiyon kuvveti değil, *kontraksiyon mesafesi* ve *dakikadaki kontraksiyon* sayısı da etken olur. Kasın gücü genellikle *dakikada kilogram metre (kg-m)* olarak ölçülür. Yani bir dakikada bir kilogram ağırlığı bir metre yükseğe kaldırabilen, ya da bir cismi dakikada bir kilogram kuvvete karşı 1 metre mesafeye hareket ettirebilen kasın gücü 1 kg-m/dk.'dır. Yüksek düzeyde antrenmanlı bir atlette bütün kaslar birlikte çalıştığı zaman, ortaya çıkan en fazla güç, yaklaşık olarak aşağıda verilmiştir:

	kg-m/dk
İlk 8-10 saniye	7000
Sonraki 1 dakika	4000
Sonraki 30 dakika	1700

Böylece açıkça görülüyor ki, kişi en yüksek derecedeki gücü, 10 saniyede tamamlanan 100 metre hız koşusunda olduğu gibi, kısa bir süre için gösterebilir; buna karşın uzun süreli dayanıklılık aktivitelerinde ise, kas gücü başlangıçtaki gücün ancak dörtte biri kadar olabilir.

Bu başlangıçtaki atletik performansın, onu izleyen 30 dakikadaki performansın dört katı olacağı anlamına gelmez. Çünkü kas gücünün hızlı aktivite sırasında atletik performansa dönüşmesi, yavaş fakat sürekli aktiviteye göre çok daha az *verimlidir*. Böylece, kısa süreli kas gücü kapasitesi, uzun süreli kas gücü kapasitesi, uzun süreli kapasitenin dört katı olmasına karşın; 100 metre sürat koşusundaki hız, 30 dakikalık koşu hızından yalnızca 1,75 kat daha fazladır.

Kas performansının diğer bir ölçüsü *dayanıklılıktır*. Bu büyük ölçüde, kasın beslenmesine ve kasta egzersizden önce depo edilen glikojen miktarına bağlıdır. Karbonhidrattan zengin bir diyetle beslenen kişide kaslardaki glikojen deposu, karışık ya da yağdan zengin diyetle beslenen kişiye göre çok daha büyüktür. Bu nedenle, dayanıklılık karbonhidrattan zengin diyetle çok artar. Atletler maraton yarışları için tipik olan hızda koştukları zaman, dayanıklılıkları tümüyle tükenene kadar yarışı sürdürebildikleri süre ile ölçülür. Bu süre yaklaşık aşağıdaki gibidir:

	Dakikalar
Karbonhidrattan zengin diyet	240
Karışık diyet	120
Yağdan zengin diyet	85

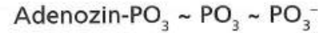
Yarıştan önce kasta depo edilen glikojen miktarı bu farkları açıklamaktadır. Kasta depo edilen glikojen miktarları da yaklaşık şöyledir:

	g/kg Kas
Karbonhidrattan zengin diyet	40
Karışık diyet	20
Yağdan zengin diyet	6

Egzersizde Kasın Metabolik Sistemleri

Kasta da vücudun diğer kısımlarında yer alan temel metabolik sistemler bulunur. Bu sistemler Bölüm 68-74 arasında ayrıntılı şekilde tartışılmıştır. Ancak üç metabolik sistemin aktivitelerinin özel nicel ölçümleri fiziksel aktivitenin sınırlarını belirleme yönünden son derece önemlidir. Bu sistemler (1) *fosfokreatin-kreatin sistemi*, (2) *glikojen-laktik asit sistemi*, (3) *aerobik sistemdir*.

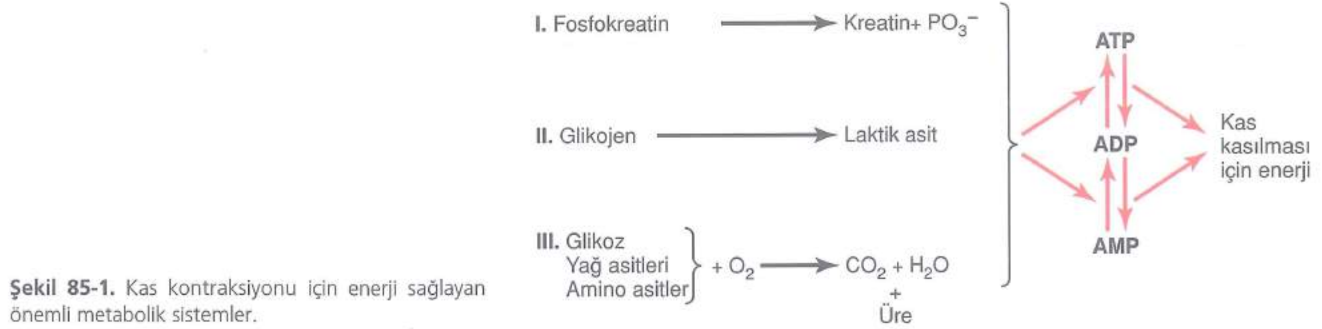
Adenozin Trifosfat. Kas kontraksiyonu için kullanılan ana enerji kaynağı, basit formülü aşağıda verilen, adenozin trifosfat (ATP)'tır:



$$\text{Adenozin-PO}_3 \sim \text{PO}_3 \sim \text{PO}_3^-$$

Son iki fosfat kökünü moleküle bağlayan bağlar ~ sembolü ile gösterilir ve *yüksek enerjili fosfat bağları* adını alır. Standart şartlarda bir ATP molekülünde bu bağların her birinde 7300 kalori depo edilmiştir (vücuttaki fizik şartlarda bunun daha da fazla olduğu Bölüm 68'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır). Bu nedenle, molekülden bir fosfat kökü ayrıldığı zaman kas kontraksiyonu için gerekli 7300 kalorilik enerji serbestlenmiş olur. İkinci fosfat kökü de ayrıldığı zaman 7300 kalori daha açığa çıkar. Birinci fosfatın ayrılmasıyla ATP, *adenozin difosfat'a*. (ADP), ikinci fosfatın ayrılmasıyla da *adenozin monofosfat'a* (AMP) çevrilir.

İyi antrene atletlerde bile, kaslarda, en fazla kas gücünü ancak 3 saniye sürdürebilecek kadar, belki 50 metre sürat koşusunun yarısı için yeterli ATP bulunabilir. Bu nedenle, kısa süreli atletik aktivite sırasında bile, birkaç saniye dışında ATP'nin sürekli olarak yeniden yapımı gerekir. **Şekil 85-1**'de bütün metabolik sistemler gösterilmiştir. Buna göre, ATP'nin ilk olarak ADP ve sonra AMP'ye yıkılması sırasında kaslara kontraksiyon için gerekli enerji serbestlenir. Şeklin sol tarafında da kas liflerinde adenozin trifosfatın sürekli yenilenmesinden sorumlu üç farklı mekanizma gösterilmiştir.



Şekil 85-1. Kas kontraksiyonu için enerji sağlayan önemli metabolik sistemler.

Fosfokreatin-Kreatin Sistemi

Fosfokreatin (aynı zamanda *kreatin fosfat* da denir) yüksek enerji bağı içeren başka bir kimyasal bileşiktir. Formülü şu şekildedir:



Bu bileşik **Şekil 85-1**'de gösterildiği gibi *kreatin ve fosfat iyonlarına* ayrışabilir ve bu sırada büyük miktarda enerji serbestlenir. Gerçekten de, fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağlarında ATP'deki bağlardan daha fazla enerji vardır ki, ATP'de 7300 kalori bulunmasına karşılık fosfokreatinin her molekülünde 10,300 kalori vardır. Bu nedenle fosfokreatin ATP'nin yüksek enerjili bağlarının yenilenmesi için gerekli enerjiyi kolayca sağlayabilir. Dahası, kasların çoğunda ATP'nin iki ila dört katı kadar fosfokreatin bulunur.Fosfokreatinden ATP'ye enerji transferinin özelliği, saniyenin küçük bir bölümü içinde gerçekleşmesidir. Bu nedenle, kas fosfokreatininde depo edilen bütün enerji, ATP'de depolanan enerji gibi, kas kasılmasında eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Hücredeki ATP ile birlikte fosfokreatine, *fosfajen enerji sistemi* adı verilir. Her ikisi birlikte 8-10 saniye süreli - hemen hemen 100 metre hız koşusu için yeterli olabilecek-en yüksek kas gücünü sağlayabilir. *Böylece, fosfajen sistemin enerjisi kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılır.*

Glikojen -Laktik Asit Sistemi. Kasta depo edilen glikojen glikoza parçalanabilir. Bu glikoz da daha sonra enerji için kullanılabilir. *Glikoliz* adı verilen bu sürecin ilk basamağı oksijen kullanılmadan gerçekleşir, bu nedenle *anaerobik metabolizma* olarak isimlendirilir (68. Bölüme bkz.). Glikoliz sırasında her bir glikoz molekülü iki *pirüvik asit molekülüne* ayrılır ve Bölüm 68'de açıklandığı gibi, serbestlenen enerji her bir glikoz molekülü için 4 ATP molekülünün oluşumunda kullanılır. Genel olarak, pirüvik asit molekülü daha sonra kas hücrelerinin mitokondrilerine girerek oksijenin varlığında daha birçok ATP molekülünün yapımını sağlar. Eğer glikoz metabolizmasının bu ikinci aşamasında (oksidatif aşama) oksijen yetersizse pirüvik asidin çoğu *laktik aside* çevrilerek, kas hücrelerinden interstisyel sıvıya ve kana difüzyona uğrar. Bu nedenle, gerçekte kas glikojeninin büyük bölümü laktik aside çevrilir ve bu sırada hiç oksijen tüketilmeden önemli miktarda ATP oluşur.

Glikojen-laktik asit sisteminin başka bir karakteristiği de, ATP moleküllerini mitokondrideki oksidatif mekanizmaya göre 2,5 kat daha hızlı oluşturmasıdır. Bu nedenle, kasların kısa ve orta süreli kasılmaları için büyük miktarda ATP gerektiğinde, anaerobik glikoliz mekanizması hızlı bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu, fosfajen sistem kadar hızlı değildir; ancak yarısı kadar hızda işler. Optimal koşullarda glikojen-laktik asit sistemi, fosfajen sistemin sağladığı 8-10 saniyeye ek olarak, 1,3-1,6 dakikalık en yüksek düzeyde bir kas aktivitesi sağlayabilir ancak, kas gücü bir miktar azalır.

Aerobik Sistem. Aerobik sistem, mitokondrilerde besin maddelerinin enerji sağlamak üzere oksidasyonu demektir. Yani, Şekil 85-1'in solunda gösterildiği gibi, besinlerdeki glikoz, yağ asitleri ve amino asitler- bazı ara işlemlerden sonra-oksijenle birleşerek AMP ve ADP'nin ATP'ye çevrilmesinde tüketilecek büyük miktardaki enerjiyi serbestletirler. Bu konu Bölüm 67'de tartışılmıştır.

Aerobik enerji oluşturma mekanizması, glikojen-laktik asit ve fosfajen sistemlerle karşılaştırıldığında, dakikada ATP üretimi açısından *en yüksek güç üretim hızları* şu şekildedir:

	Mol ATP/dak
Fosfajen sistemi	4
Glikojen-laktik asit sistemi	2,5
Aerobik sistem	1

Bu sistemler dayanıklılık yönünden karşılaştırılırsa aşağıdaki göreceli değerler bulunur:

	Süre
Fosfajen sistemi	8-10 saniye
Glikojen-laktik asit sistemi	1,3-1,6 dakika
Aerobik sistem	Sınırsız (besinler bulunduğu sürece)

Böylece, kolayca görüldüğü gibi, fosfajen sistem ani birkaç saniyelik kas gücü gerektiğinde, aerobik sistem ise uzun atletik aktivitelerde kullanılır. Bunların arasında glikojen-laktik asit sistemi bulunur ki, özellikle 200 -800 metre koşularında olduğu gibi orta mesafe yarışlarında fazladan güç sağlama bakımından önemlidir.

Hangi Tipteki Sporlar Hangi Enerji Sistemlerini Kullanırlar? Sportif aktivitelerde ağırlık ve süreleri göz

Tablo 85-1 Çeşitli Sportif Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri

Hemen Tümüyle Fosfajen Sistem
100 metre koşu
Atlama
Ağırlık kaldırma
Dalma
Futbol koşuları
Beyzbol

Fosfajen ve Glikojen-Laktik Asit Sistemleri
200 metre koşu
Basketbol
Buz hokeyi yarışları

Başlıca Glikojen-Laktik Asit Sistemleri
400 metre koşu
100 metre yüzme
Tenis
Amerikan Futbolu

Glikojen-Laktik Asit ve Aerobik Sistemler
800 metre koşu
200 metre yüzme
1500 metre paten
Boks
2000 metre kürek yarışı
1500 metre koşu
1 mil koşu
400 metre yüzme

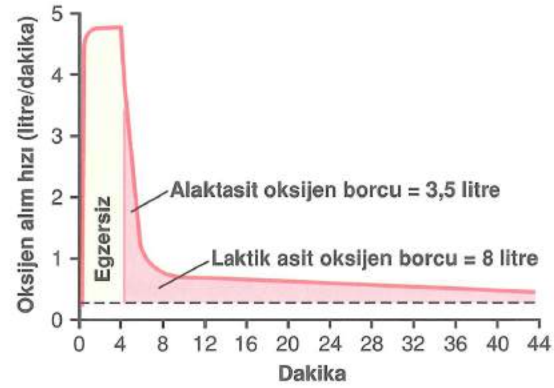
Aerobik Sistem
10.000 metre paten
Kır kayağı
Maraton (26,2 mil, 42,2 km)
Jogging

önünde tutulursa, her aktivite için hangi sistemin kullanılabileceği yaklaşık olarak tahmin edilebilir. Bazı yaklaşık tahminler **Tablo 85-1**'de gösterilmiştir.

Egzersizden Sonra Kas Metabolik Sistemlerinin Eski Haline Dönüşü. Aynı şekilde, fosfokreatinden elde edilen enerji ATP'nin yeniden yapımı için kullanıldığı gibi, glikojen-laktik asitten elde edilen enerji, fosfokreatin ve ATP'nin her ikisinin de yeniden sentezinde kullanılır ve dahası, aerobik sistemin oksidatif metabolizmasından elde edilen enerji, diğer bütün sistemlerin (ATP, fosfokreatin, glikojen-laktik asit) tekrar sentezinde kullanılabilir.

Laktik asit sisteminin yeniden sentezi, bütün vücut sıvılarında birikmiş olan fazla laktik asidin uzaklaştırılması anlamına gelir. Bu çok önemlidir çünkü *laktik asit ileri derecede yorgunluğa* neden olur. Oksidatif mekanizma ile yeterli miktarda enerji sağlandığı takdirde, laktik asidin uzaklaştırılması iki yolla gerçekleşir: Birincisi, laktik asidin küçük bir miktarı pirüvik aside çevrilir ve sonra bütün vücut sıvılarında oksidatif olarak metabolize edilir. İkincisi, geri kalan laktik asit başlıca karaciğerde olmak üzere glikoza çevrilir ve glikoz kasların glikojen depolarının yenilenmesinde kullanılır.

Egzersizden Sonra Aerobik Sistemin Eski Haline Dönmesi. Ağır bir egzersizin başlangıç aşamalarında bile, aerobik enerji deposunun bir kısmı azalır. Bu durum (1) *oksijen borcuna* (2) *kaslarda glikojen depolarının boşalmasına* bağlıdır.



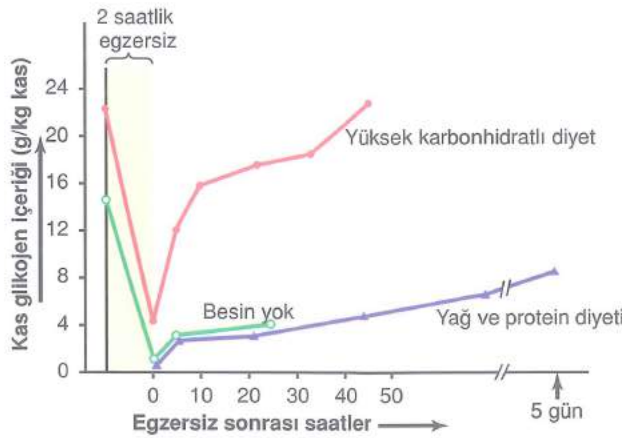
Şekil 85-1. Dört dakikalık en yüksek düzeyde egzersiz sırasında ve egzersizden yaklaşık 40 dakika sonra akciğerler yoluyla oksijen alımı. Bu şekil *oksijen açığının* ilkesini göstermektedir.

Oksijen Borcu. Normalde, inspirasyon ile yeni oksijen vücuda alınmasa bile, aerobik metabolizma için kullanılabilen 2 litreye yakın oksijen deposu bulunur. Depo edilen bu oksijen şunlardan oluşur: (1) 0,5 litre akciğerlerdeki hava, (2) 0,25 litre vücut sıvılarında erimiş olarak, (3) 1 litre kandaki hemoglobin ile birleşmiş olarak, (4) 0,3 litre oksijeni bağlayan ve kimyasal olarak hemoglobine benzer bir madde olan miyoglobine bağlı olarak kas liflerinde depo edilen oksijen.

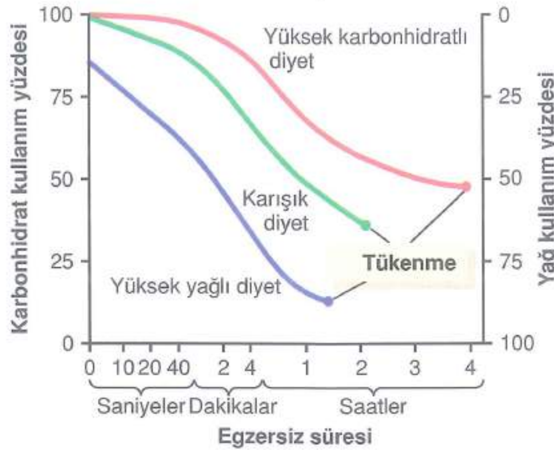
Ağır bir egzersizde, bu depo edilen oksijenin tümü bir dakika veya biraz daha fazla bir zaman içinde aerobik metabolizma için kullanılır. Daha sonra, egzersiz bitiminden sonra normal ihtiyaçtan daha fazla oksijen, solunum yoluyla alınarak oksijen depoları yenilenir. İlave olarak, yaklaşık 9 litreden daha fazla oksijen, laktik asit sisteminin ve fosfajen sisteminin her ikisinin de yeniden yapımı için kullanılmalıdır. Bütün bu fazladan vücuda "ödenmesi" gereken yaklaşık 11,5 litrelik oksijene *oksijen borcu* adı verilir.

Şekil 85-2'de oksijen borcu ilkesi görülmektedir. Şekilde ağır egzersiz yapan bir kişide, oksijen alınma hızının ilk 4 dakikada 15 kattan fazla arttığı görülmektedir. Egzersiz bittikten sonra da bu değer hala normalin üzerindedir. Vücutta oksijen borcunun vücuda ödenmesi sırasında ve fosfajen sistemin yeniden yapımı sırasında oksijen kullanımı başlangıçta çok yüksektir. Daha sonraki 40 dakikalık laktik asidin uzaklaştırılması sürecinde daha düşük düzeydedir. Oksijen borcunun erken fazına *alaktasit oksijen borcu* adı verilir ve bu miktar yaklaşık 3,5 litredir. Daha sonraki bölümüne *laktik asit oksijen borcu* denir ki, bu da yaklaşık 8 litredir.

Kas Glikojeninin Yenilenmesi. Kastaki glikojenin boşalmasından sonra yenilenmesi basit bir olay değildir. Kas fosfajen ve glikojen-laktik asit sistemlerinin yenilenmesi için saniyeler, dakikalar ve saatler gerektiği halde; kas glikojeninin yenilenmesi günlerce sürebilir. **Şekil 85-3**'de bu yenilenme sürecinin üç farklı koşuldaki durumu görülmektedir. İlk olarak, karbonhidrattan zengin diyetteki kişilerde; ikinci olarak yüksek yağ/yüksek protein diyetinde olanlarda ve üçüncüsü besin alamayanlarda. Karbonhidrattan zengin diyette tam yenilenmenin yaklaşık 2 gün içinde geliştiğine



Şekil 85-3. Uzun bir egzersizden sonra kas glikojeninin yenilenmesine beslenmenin etkisi *(Fox EL'den alınmıştır. Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*



Şekil 85-4. Kasların enerji için kullandığı yağ ve karbonhidratın görece yüzdelerine egzesiz süresi ve diyet tipinin etkileri *(Fox EL verilerine dayanarak. Philadelphia, Saunders College Publishing. 1979).*

dikkat ediniz. Diğer yandan yüksek yağ/yüksek protein diyeti ya da besin almayanlarda 5 günlük uzun bir süreden sonra bile çok az bir yenilenme görülmektedir. Bu karşılaştırmadan çıkan sonuçlar: (1) Yorucu yarışlardan önce bir atletin yüksek karbonhidrat diyeti alması çok önemlidir. (2) Yarışmalardan 48 saat önce tüketici düzeyde ağır egzersiz yapılmamalıdır.

Kas Aktivitesi Sırasında Tüketilen Besin Maddeleri

Kaslar tarafından egzersiz sırasında büyük miktarda karbonhidrat kullanılmasının yanı sıra, özellikle egzersizin erken dönemlerinde *yağ asitleri* ve *asetoasetik asit* şeklinde büyük ölçüde yağ (Bölüm 69'e bakınız) ve daha az ölçüde de amino asit şeklinde proteinler de kullanılır. Gerçekte, en iyi koşullarda bile, 4-5 saatten fazla süren dayanıklılıkla ilgili atletik aktivitelerde kaslardaki glikojen depoları tamamen boşalır ve ondan sonra kas kasılmasında gerekli enerji için glikojen çok az kullanılır. Kaslar enerji için diğer kaynakları, başlıca yağları kullanır.

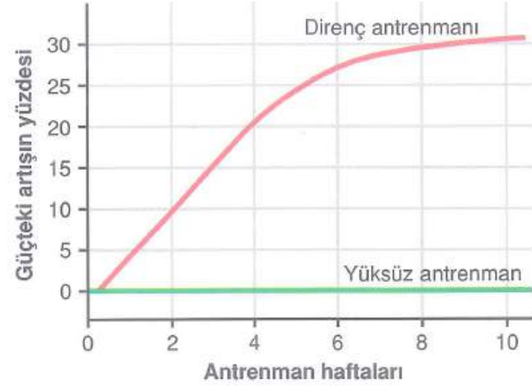
Şekil 85-4'de, üç farklı diyet-yüksek karbonhidrat diyeti, karışık diyet ve yüksek yağlı diyet ile karbonhidrat ve yağların uzun süreli, tükenme yaratan bir egzersiz sırasında enerji için yaklaşık olarak kullanılma oranları görülmektedir. Egzersizin ilk birkaç saniyesi içinde veya ilk dakikalarında gerekli enerjinin çoğunun karbonhidrattan sağlandığına, tükenme sırasında da enerjinin karbonhidrattan değil, yüzde 60-85 oranında yağlardan sağlandığına dikkat ediniz.

Karbonhidratlardan sağlanan enerji tümüyle *kasta* depo edilen glikojenden sağlanmaz. Gerçekten, *karaciğerde* de hemen hemen kaslardaki kadar glikojen depo edilir ve bu glikojen kana glikoz olarak serbestlenerek kaslar tarafından enerji kaynağı olmak üzere alınır. Ayrıca, maraton yarışları gibi uzun süreli atletik aktivitelerde atletlere içirilen glikoz solüsyonları gereken enerjinin yüzde 30-40 gibi büyük bir kısmını sağlayabilir.

Bu nedenle, eğer kaslarda gerekli glikojen ve kanda da glikoz bulunuyorsa bunlar yoğun kas aktiviteleri için tercih edilen enerji kaynaklarıdır. Ancak, uzun süreli dayanıklılık aktivitelerinde ilk 3- 4 saatten sonra gerekli enerjinin yüzde 50'sinden fazlasının yağdan sağlanılması beklenir.

Atletik Antrenmanın Kaslara ve Kas Performansına Etkisi

En Yüksek Düzeyde Direnç Antrenmanının Önemi. Atletik antrenman sırasında kas gelişmesinin başlıca ilkeleri şöyle özetlenebilir: Yük altında olmadan fonksiyon yapan kaslarda saatlerce süren egzersizlerde bile kuvvet çok az artar. Diğer taraftan, en yüksek kasılma gücünün yüzde 50'sinden daha fazla güçle kasılan kaslarda kasılmalar her gün yalnızca birkaç kere tekrarlansa bile kuvveti çok kısa zamanda gelişir. Bu ilkeden yararlanarak, kasları geliştirme çalışmalarında, *en yüksek düzeye yakın altı kasılma, haftada 3 gün, üç set halinde uygulanırsa; kronik kas yorgunluğu yaratmadan, kas kuvvetini optimal düzeye yükseltmek mümkün olur.*



Şekil 85-5. On haftalık antrenman süresinde kas gücündeki artışta optimal dirence karşı egzersizin yaklaşık etkisi.

Şekil 85-5'te üsteki eğride, daha önce antrenman yapmamış genç bir kişide bu direnç eğitimi programı ile elde edilen kuvvet artışının yaklaşık yüzde değeri görülmektedir. Görüldüğü gibi, çalışmanın ilk 6-8 haftalık süresinde kas kuvveti yaklaşık yüzde 30 oranında artar ve daha sonra bir platoya erişir. Kuvvetteki bu artışa paralel olarak kas kütlesi de hemen aynı oranda artar ve buna *kas hipertrofisi* adı verilir.

İleri yaşlarda, hareketsiz bir yaşantıya geçildiği için bir çok insanda kaslarda ileri derecede atrofi görülür. Böyle durumlarda kas antrenmanları kas kuvvetini sıklıkla yüzde 100'den daha fazla artırır.

Kas Hipertrofisi. İnsanlarda kasların büyüklüğünü, temelde kalıtım artı testosteronun salgılanma düzeyi saptar. Testosteron kasların erkeklerde kadınlardan daha fazla gelişmesini sağlar. Ancak, kaslar antrenmanla yüzde 30-60 kadar daha hipertrofiye olabilir. Bu hipertrofinin büyük kısmı, kas liflerinin sayılarının artmasından çok, çaplarının artması sonucudur. Bununla birlikte, az miktardaki ileri derecede genişlemiş kas liflerinin ortalarından bölünerek lif boyunca ayrıldığına ve bu şekilde yeni oluşan liflerin de lif sayısını bir miktar artırdığına inanılır.

Hipertrofiye olan kas liflerinin içinde meydana gelen değişikliklerin başlıcaları: (1) miyofibrillerin sayısı hipertrofi derecesiyle orantılı olarak artar; (2) mitokondri enzimleri yüzde 120'den fazla artar; (3) ATP ve fosfokreatin dahil fosfajen metabolik sistemin bileşenleri yüzde 60-80 kadar artar; (4) glikojen deposu yüzde 50 kadar artar; (5) trigliserit (yağ) deposu yüzde 75- 100 oranında çoğalır. Bütün bu değişiklikler, aerobik ve anaerobik metabolik sistemlerin her ikisini de artırdığı için, özellikle maksimum oksidasyon hızı ve oksidatif metabolik sistemin etkinliği yüzde 45 oranında yükselir.

Hızlı ve Yavaş Kasılan Kas Lifleri. İnsanlarda bütün kaslarda değişik oranlarda *hızlı* ve *yavaş kasılan kas lifleri* bulunur. Örneğin, gastroknemius kasında hızlı liflerin oranı daha fazladır ve bu ona atlama sırasında hızlı ve güçlü kasılma yeteneği kazandırır. Öte yandan, soleus kasında yavaş kasılan liflerin oranı daha baskın olduğu için, bacak kaslarının uzun süren aktivitelerinde bu kas daha büyük ölçüde kullanılır.

Hızlı ve yavaş kasılan kas lifleri arasında temel farklar şöyle sıralanabilir:

1. Hızlı kasılan liflerin çapları yaklaşık iki kat daha geniştir.
2. Enerjinin fosfajen ve glikojen-laktik asit enerji sistemlerinden hızla serbestlenmesini sağlayan enzimler hızlı liflerde, yavaş kasılan liflere göre iki-üç kat daha aktiftir. Böylece hızlı liflerle sağlanan en üst düzeydeki güç, yavaş kasılan liflerin yaklaşık iki katı kadar büyük olabilir.
3. Yavaş kasılan lifler başlıca dayanıklılık ve özellikle aerobik enerji üretimine uygun bir organizasyona sahiptir. Mitokondrileri hızlı liflerden çok daha fazladır. İlave olarak, kasta oksijenle birleşebilen hemoglobine benzer bir protein olan miyoglobin içeriği de önemli derecede fazladır. Fazla miyoglobin, bir miyoglobin molekülünden diğerine oksijenin kaymasını kolaylaştırarak, liflerde oksijen difüzyon hızını artırır. Ayrıca, aerobik metabolik sistem enzimleri yavaş kasılan liflerde, hızlı kasılan liflerden önemli ölçüde daha aktiftir.
4. Kapiller sayısı yavaş liflere yakın bölgelerde, hızlı liflere komşu olan bölgelere göre daha fazladır.

Özetle, hızlı kasılan lifler birkaç saniyeden bir veya birkaç dakikaya kadar çok miktarda yüksek bir güç sağlar. Buna karşın, yavaş kasılan lifler dakikalardan saatlere kadar uzun süre kontraksiyon gücü sağlayarak dayanıklılığın temelini oluşturur.

Atletler Arasında Hızlı-Yavaş Kas Liflerindeki Kalıtsal Farklar. Bazı kişilerde hızlı kasılan lifler yavaş kasılan liflerden daha fazla bulunurken, bazılarında da yavaş kasılan lifler daha fazladır. Bunun kişiler arasındaki atletik performans farkını belirlemedeki önemi açıktır. Atletik antrenmanların hızlı kasılan ve yavaş kasılan liflerin oranını değiştirdiği gösterilememiştir. Ancak, çoğu kez atlet belirli tipteki atletik başarıyı diğerlerinden daha ileri götürmek ister. Fakat yetenekleri hemen tamamen genetik kalıtımla belirlenmiş durumdadır ve bu da kişilerin hangi atletizm alanlarına yatkın olduklarının saptanmasında yardımcı olmaktadır: Bazı insanlar maraton, bazıları da hız koşularına ve atlamalara yatkın olarak doğarlar. Örneğin, çeşitli tip atletlerde kuadriseps kasında hızlı ve yavaş kasılan liflerin oranları için saptanan değerler şöyledir:

	Hızlı Kas Lifi	Yavaş Kas Lifi
Maratoncular	18	82
Yüzücüler	26	74
Ortalama erkek	55	45
Halterciler	55	45
Hız koşucuları	63	37
Atlayıcılar	63	37

Egzersizde Solunum

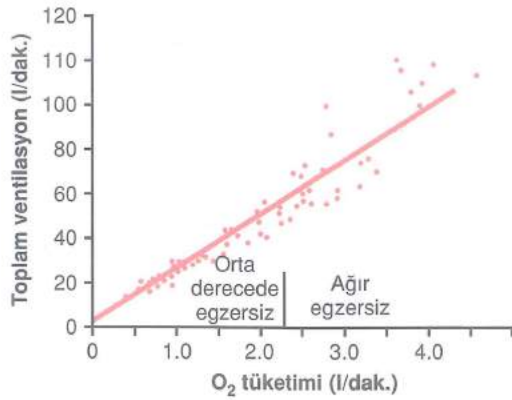
Bir insanda solunum yeteneği, bir hız koşusu tipindeki atletik faaliyet için kısmen daha az önemli olduğu halde, dayanıklılık tipi atletizmde en üst düzeyde performans için kritik bir değer taşır.

Egzersizde Akciğer Ventilasyonu ve Oksijen Tüketimi. Genç erişkin bir erkekte dinlenme durumunda normal oksijen tüketimi dakikada 250 ml'dir. Buna karşın, maksimum koşullarda aşağıdaki ortalama değerlere yükselir:

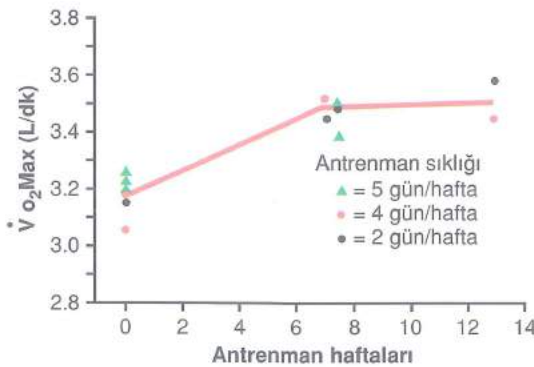
	ml/dak
Antrenmansız ortalama erkek	3600
Atletik antrenmanlı ortalama erkek	4000
Maraton koşucular	5100

Şekil 85-6'da çeşitli düzeylerdeki egzersizlerde *oksijen tüketimi* ile *toplam akciğer ventilasyonu* arasındaki ilişki belirtilmiştir. Beklendiği gibi, aralarında doğrusal bir ilişki vardır. *İyi antrenmanlı bir atlette* maksimum şiddetteki egzersiz sırasında hem oksijen tüketimi, hem de akciğer ventilasyonu dinlenme durumuna göre 20 kat artar.

Akciğer Ventilasyonunun Sınırları. Egzersiz sırasında solunum sistemimize ne kadar yük uygulayabiliriz?



Şekil 85-6. Egzersizin oksijen tüketimi ve ventilasyon hızına etkisi *(Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950'den alınmıştır.)*



Şekil 85-7. 7-13 haftalık bir atletik antreman döneminden sonra $\dot{V}O_2$ maks değerindeki artış. *(Fox EL: Sports Physiology. k. Philadelphia, Saunders College Publishing. 1979)*

Normal genç bir erkek için bunun cevabını şu karşılaştırmaları yaparak verebiliriz:

	l/dak
En üst düzeyde egzersizde akciğer ventilasyonu	100-110
En yüksek solunum kapasitesi	150-170

Burada görüldüğü gibi, en yüksek solunum kapasitesi en üst düzeyde egzersizdeki pulmoner ventilasyon değerinden yaklaşık yüzde 50 kadar daha yüksektir. Bu doğal olarak atletler için bir güvenlik faktörü sağlar. Çünkü aşağıdaki koşullarda bu ekstra solunumun yardımı gerekli olabilir: (1) Yüksek irtifadaki egzersizde, (2) çok sıcak koşullarda yapılan egzersizde ve (3) solunum sistemi bozukluklarında.

Burada önemli bir nokta, *normalde kasa maksimum aerobik metabolizma sırasında gereken oksijenin taşınmasını kısıtlayan faktörler arasında en önemlisi, solunum sistemi değildir.* Daha sonra göreceğimiz gibi, kalbin kanı pompalama yeteneği, daha büyük bir kısıtlayıcı faktördür.

Antrenmanın $\dot{V}O_2$maks Üzerine Etkisi. Maksimum aerobik metabolizmada oksijen tüketim hızı için kullanılan kısaltma $\dot{V}O_2$maks'dır. **Şekil 85-7** atletik antrenmanın $\dot{V}O_2$maks üzerine geliştirici etkisi gösterilmiştir, $\dot{V}O_2$maks ilk olarak antrenman yapmamış bir grup insanda, antrenman programının başlangıcında ölçülmüştür, ve 7-13 haftalık bir antrenman programından sonra tekrar ölçüldüğünde $\dot{V}O_2$maks'ın sadece yüzde 10 kadar artması şaşırtıcıdır. Daha ilginç olan, antrenmanın haftada 2 ya da 5 kez yapılmış olması, $\dot{V}O_2$maks açısından fazla bir fark yaratmamıştır. Ancak, daha önce işaret edildiği gibi, $\dot{V}O_2$maks maratoncularda antrenman yapmamış kişilere göre yaklaşık yüzde 45 daha yüksektir. Maratoncularda $\dot{V}O_2$maks'ın yüksek oluşu kısmen genetiğe, kısmen de göğüs çapları geniş ve solunum kasları kuvvetli olan şahısların maratoncu olmaya karar vermesine bağlanmaktadır. Bununla birlikte, maratoncularda çok uzun süreli yıllarca yapılan antrenmanların $\dot{V}O_2$maksı, **Şekil 85-7**de gösterildiği gibi, kısa süreli deneylerde elde edilen yüzde 10 oranından çok daha yüksek düzeyde artırması beklenir.

Atletlerde Oksijen-Difüzyon Kapasitesi. *Oksijen difüzyon kapasitesi* oksijenin alveollerden kana difüzyon hızının göstergesidir. Bu değer, *alveollerdeki* ve *akciğer kanındaki oksijenin parsiyel basınçları arasındaki milimetre cıva basınç farkı karşısında, dakikada difüzyona uğrayan oksijenin mililitresini* gösterir. Yani eğer alveoldeki oksijenin parsiyel basıncı 91 mmHg, kandaki basınç da 90 mmHg ise solunum zarından, bir dakikada difüzyona uğrayan oksijen miktarı difüzyon kapasitesini verir. Aşağıda çeşitli difüzyon kapasiteleri değerleri görülmektedir:

	ml/dak
Atlet olmayanlarda, dinlenmede	23
Atlet olmayanlarda, maksimum egzersizde	48
Hız patencilerinde, maksimum egzersizde	64
Yüzücülerde, maksimum egzersizde	71
Kürekçilerde, maksimum egzersizde	80

Bu sonuçların şaşırtıcı yönü, difüzyon kapasitesinin maksimum egzersiz sırasında, dinlenme durumuna oranla birkaç kat artmış olmasıdır. Bu sonuç, başlıca pulmoner kapillerlerin çoğunda, istirahat sırasında kan akımının çok yavaş, hatta durgun durumda bulunmasından kaynaklanır. Buna karşın, maksimum egzersizde akciğerlerde artan kan akımı, kapillerin maksimum düzeyde perfüzyonuna neden olarak, oksijenin pulmoner kapillerlere difüzyonu için çok daha büyük bir alan sağlar.

Bu değerlerden açıkça görüldüğü gibi, dakikada daha fazla miktarda oksijene ihtiyacı olan atletlerde, oksijen difüzyon kapasitesi de yüksektir. Acaba bu, doğal olarak difüzyon kapasitesi yüksek olanların bu tip sporları seçmesinden mi, yoksa bazı antrenman türlerinin difüzyon kapasitesini artırmasından mı kaynaklanmaktadır? Bunun yanıtı bilinmemekle birlikte, antrenmanın, özellikle de dayanıklılık tipindeki antrenmanın, önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır.

Egzersizde Kan Gazları. Egzersizde kasların oksijen tüketimi çok arttığından, arteryel kanda, ağır egzersiz sırasında oksijen basıncının çok azalması, venöz kanda da karbondioksit basıncının normalin çok üstünde artması beklenir. Ancak normalde bu durum oluşmaz. Bunların her

ikisinin de hemen hemen normal kalması, solunum sisteminin ağır egzersizde bile kandaki gaz değerlerini yeterli düzeyde tuttuğunu gösterir.

Bu aynı zamanda çok önemli başka bir noktayı da belirtir. *Egzersiz sırasında solunum uyarıldığı halde, kan gazlarında anormallik yoktur.* Gerçekten de, Bölüm 41'de tartışıldığı gibi, egzersizde solunum başlıca sinirsel mekanizmalar ile uyarılır. Bu uyarılma kısmen, egzersiz için beyinden kaslara gönderilen sinirsel sinyallerin doğrudan solunum merkezini de uyarması sonucudur. Kısmen de, kasılan kaslardan ve hareket eden eklemlerden solunum merkezine iletilen duysal sinyallerden kaynaklanır. Solunumun bütün bu sinirsel sinyallerle uyarılması normalde, pulmoner ventilasyonla, kan solunum gazlarını -oksijen ve karbondioksit- hemen hemen normale çok yakın düzeyde tutmaya ayarlanmış gibidir.

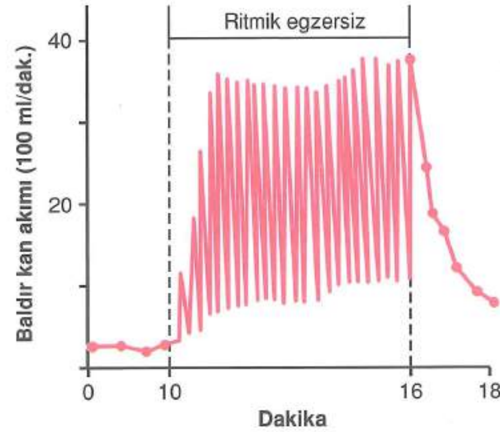
Sigara İçmenin Egzersizdeki Pulmoner Ventilasyona Etkisi. Sigara içmenin atletlerin "soluğunu" kestiğinden söz edilir ki bu, birçok yönlerden doğru bir görüştür. Öncelikle, nikotin akciğerlerdeki terminal bronşiyollerin daralmasına yol açarak, akciğerlere girip çıkan hava akımına karşı direnci artırır. İkinci olarak, dumanın iritan etkileri bronş ağında sıvı sekresyonuna ve epitel örtüsünün şişmesine yol açar. Üçüncü olarak, nikotin, epitel hücrelerinin yüzeyinde sürekli hareketleri ile fazla sıvıları ve yabancı parçacıkları solunum yolundan uzaklaştıran silyaları paralize eder. Sonuç olarak, solunum yollarında biriken parçacıklar solunum güçlüğünü daha da artırırlar. Bütün bu faktörlerin bir araya gelmesinin, az sigara içenlerde bile maksimum egzersiz sırasında solunumu güçleştirerek performansı azaltacağı açıktır.

Kronik sigara içmenin etkileri daha da ağırdır. Kronik sigara içenlerde amfizem gelişmeyen çok az kişi vardır. Bu hastalıkta; (1) kronik bronşit, (2) birçok terminal broşiyolde tıkanma ve (3) birçok alveol çeperlerinin haraplanması görülür. Ağır amfizemde, solunum zarının beşte dördünün haraplanması sonucu, en hafif egzersiz bile sıkıntılı solunum yaratır. Gerçekten de, bu hastaların çoğu oda içinde soluk soluğa kalmadan yürüyecek kadar bile atletik başarı gösteremezler.

Egzersizde Kardiyovasküler Sistem

Kas Kan Akımı. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemin en önemli fonksiyonu, kaslara gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerini sağlamaktır. Bu amaçla egzersiz sırasında kasta, kan akımı ileri derecede artar. **Şekil 85-8**'de aralıklı yapılan orta derecede kuvvetli kasılmalar sırasında bir kişinin baldırından kaydedilen 6 dakika süreli kan akımı kaydı görülmektedir. Kan akımındaki bu büyük artış -yaklaşık 13 kat gibi- yanında, her kas kasılması sırasında bu akımın azaldığına dikkat ediniz. Bu araştırmadan iki sonuç çıkarılabilir:

1. Kasılma olayın bizzat kendisi kasta kan akımının azalmasına neden olur. Çünkü kasılmış kas, kas içi kan damarlarına basınç yapar. Bu nedenle, kuvvetli *tonik kas* kasılmaları hızla kasta yorgunluğun gelişmesine neden olurlar. Zira sürekli kas kasılmaları sırasında oksijen ve besin maddelerinin sağlanması yetersiz kalır.
2. Egzersiz sırasında kasların kan akımı belirgin şekilde artabilir. Aşağıdaki karşılaştırmalar, iyi antrenmanlı bir atlette kan akımındaki maksimum artışı göstermektedir.

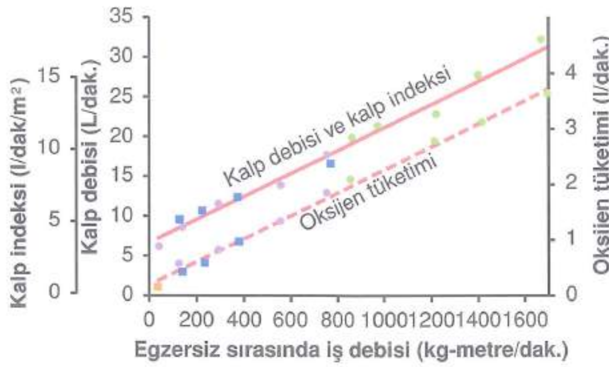


Şekil 85-8. Bacağın baldır kasının güçlü, ritmik kasılmaları sırasında kas egzersizinin kan akımına etkisi. Kasılmalar sırasındaki akım, kasılma aralarındaki akımdan çok daha azdır. *(Barcroft J. ve Dornhorst AC: Blood flow through human calf during rhythmic exercise. J. Physiol., 109-402, 1949'dan alınmıştır.)*

	ml/100 g Kas/dk
Dinlenme sırasında kan akımı	3,6
Maksimum egzersiz sırasında kan akımı	90

Böylece, kan akımının en ağır egzersiz sırasında maksimum 25 kat arttığı görülmektedir Akımdaki bu artışın hemen yarısı Bölüm 21'de açıklandığı gibi, doğrudan artan kas metabolizmasının etkisi ile kas içi vazodilatasyonunun sonucudur. Diğer yarısı ise, birçok faktörün sonucudur. Bunların en önemlisi, egzersiz sırasında arteryel kan basıncında görülen, yaklaşık yüzde 30 oranındaki orta derecede artıştır. Basınçtaki bu artış yalnız kan akımını artırmakla kalmaz, arteriyollerin çeperini gererek damar direncini daha da azaltır. Bu nedenle, kan basıncındaki yüzde 30'luk artış sonucu, kan akımı iki kat çoğalır. Böylece bu artış, metabolik vazodilatasyonla meydana gelmiş olan artışa eklenerek en az iki kat daha fazla artışa neden olur.

Egzersizde Yapılan İş, Oksijen Tüketimi ve Kalp Dakika Hacmi. Şekil 85-9'da egzersizde yapılan iş, oksijen tüketimi ve kalp dakika hacmi arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Bu parametrelerin birbirleri ile ilişkili olmasının şaşırtıcı bir yönü yoktur. Bu doğrusal fonksiyonlarda görüldüğü gibi, kasın yaptığı iş oksijen tüketimini artırır ve oksijen tüketimi de kas kan damarlarını genişleterek venöz dönüşü ve kalp dakika hacmini çoğaltır. Aşağıda çeşitli egzersiz düzeylerinde gözlenen tipik kalp dakika hacim değerleri gösterilmiştir:



Şekil 85-9. Kalp dakika hacmi ile iş çıktısı (düz çizgi) ve oksijen kullanımı ile iş çıktısı (kesikli çizgi) arasındaki ilişkinin çeşitli egzersiz düzeylerinde incelenmesi *(Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973'den alınmıştır.)*

	L/dk
Genç erkekte, dinlenme sırasında kalp dakika hacmi	5,5
Genç antrenmansız kişide, egzersiz sırasında maksimum kalp dakika hacmi	23
Erkek maratoncuda, egzersiz sırasında maksimum dakika hacmi	30

Böylece, normal antrenmansız kişide, kalp dakika hacminin dört katın biraz üstüne çıktığı, iyi antrenmanlı atlette ise altı kat yükselebildiği görülmektedir. (Ayrıca bazı maratoncularda kalp dakika hacminin 35-40 litre/ dakika gibi normal dinlenme değerine göre 7-8 kat kadar yükselebildiği gösterilmektedir).

Antrenmanın Kalp Hipertrofisi ve Kalp Dakika Hacmine Etkisi. Yukarıdaki verilere göre, maratoncularda en yüksek kalp dakika hacminin antrenmansız kişilere göre, yaklaşık yüzde 40 daha yüksek düzeye çıkabildiği anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar, maratoncularda kalp boşluklarının yaklaşık yüzde 40 kadar genişlemesi ve bu genişlemeye paralel olarak da kalp kütlesinin yaklaşık yüzde 40 ve daha fazla artmasına bağlıdır. Böylece, atletik antrenmanlar sırasında sadece iskelet kasları değil, kalp de hipertrofiye olur. Ancak kalp boşluklarının genişlemesi ve pompalama gücünün artışı yalnızca dayanıklılık tipi antrenmanlarda görülür; sprint tipi atletik antrenmanlarda görülmez.

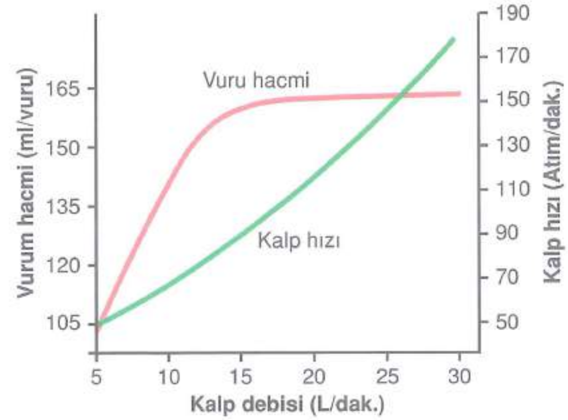
Maratoncuların kalbi normal kişilerden çok daha geniş olmasına rağmen, dinlenme sırasında kalp dakika hacmi hemen hemen normal kişilerin aynıdır. Ancak bu normal kalp dakika hacmi, yüksek vurum hacmi ve düşük kalp hızına bağlıdır. **Tablo 85-2'de** antrenmansız bir kişi ile maratoncunun vurum hacmi ve kalp hızı karşılaştırılmaktadır.

Böylece, her kalp vurumunun pompalama etkinliği iyi antrene olmuş atlette, antrenmansız kişiye göre yüzde 40-50 daha yüksektir; ancak dinlenmede kalp hızı buna uyan bir azalma gösterir.

Kalp Debisinin Artmasında Vurum Hacmi ve Kalp Hızının Rolü. **Şekil 85-10**'da, kalp dakika hacminin dinlenme değeri olan 5,5 litre/dakika'dan, maraton koşusundaki gibi, dakikada 30 litreye çıkması sırasında; kalp atım hacmi ile kalp hızında ortaya çıkan değişikliklerin yaklaşık değerleri görülmektedir. Vurum hacmi, 105 ml'den 162 ml'ye çıkarken, yüzde 50 artar. Kalp hızı dakikada 50'den 185 vuru/dakikaya yükselirken ise, yüzde 270 artış vardır. Bu nedenle, ağır egzersiz sırasında kalp dakika hacminin artmasında; kalp hızındaki artışın, vurum hacmindeki yükselmeden çok daha büyük oranda rol oynadığı görülmektedir. Kalp dakika hacmi, en yüksek değerin yarısına ulaştığı zaman, vurum hacmi kendi en yüksek değerini kazanır. Kalp dakika hacminin bundan sonraki artışı kalp hızındaki artışa bağlıdır.

Tablo 85-2 Maratoncu ile Atlet Olmayanlarda Kalp Fonksiyonunun Karşılaştırılması

	Kalp Atım Hacmi (ml)	Kalp Hızı (Vurum/dak)
Dinlenme		
Atlet olmayan	75	75
Maratoncu	105	50
Maksimum		
Atlet olmayan	110	195
Maratoncu	162	185



Şekil 85-10. Maratoncu bir atletle çeşitli kalp dakika hacmi düzeylerinde yaklaşık vurum hacmi ve kalp hızı.

Kardiyovasküler Performansla $\dot{V}O_2$maks Arasındaki İlişki. Maksimum egzersiz sırasında, hem kalp hızı, hem de kalp vurum hacmi en yüksek düzeylerinin yüzde 95'ine kadar yükselirler. Kalp dakika hacmi; vurum hacmi ile nabız sayısının çarpımına eşit olduğundan, bir insanın kalp dakika hacmi en çok maksimumun yüzde 90'ına çıkabilir. Bu pulmoner ventilasyonun en yüksek değerindeki yüzde 65'lik artışa zıt bir durumdur. Bu nedenle, kolayca görülebildiği gibi, kardiyovasküler sistem $\dot{V}O_2$maks'ı solunum sisteminden çok daha fazla sınırlar. Çünkü vücudun oksijen kullanımı asla kardiovasküler sistemin dokulara taşıyabildiği oksijenden daha fazla olamaz.

Bu nedenle, kabul edilmelidir ki, erkek ve kadın maratoncuların performanslarının düzeyi kalplerinin performans yeteneği ile ilişkilidir; çünkü egzersizdeki kasa yeterli oksijen sağlamadaki en kısıtlayıcı bağlantı kalptir. Böylece maratoncuda en yüksek kalp dakika hacminin ortalama yapıda antrenmansız bir erkeğe göre yüzde 40 daha fazla olması, belki

de maratoncunun antrenman programından sağladığı tek ve en önemli fizyolojik yararı oluşturmaktadır.

Atletik Performans Üzerine Kalp Hastalığının ve Yaşın Etkisi. Kardiyovasküler sistemin, dayanıklılığa dayanan atletik aktivitede maksimum performans üzerine önemli kısıtlayıcı etkisi göz önünde tutulursa; en yüksek kalp dakika hacmini azaltacak herhangi tipteki bir kalp hastalığının, toplam vücut kas gücünü de aynı ölçüde azaltacağı açıktır. Bu nedenle, konjestif kalp yetmezliği olan bir kişinin yatağa çıkması için gereken kas gücü azaltılmıştır, odada yürüme mesafesi de çok azalır.

Yaş ilerledikçe maksimum kalp dakika hacmi önemli ölçüde -18 ile 80 yaş arasında yüzde 50 oranında-azalır. Aynı şekilde, maksimum solunum kapasitesinde de azalma görülür. Bu nedenlerle, kas kitlesinin azalmasıyla birlikte kas gücü de çok düşer.

Egzersizde Vücut Isısı

Besinlerin ara metabolizmasında serbestlenen enerjinin hemen tümü, sonunda vücut ısısına dönüşür. Bu, kas kasılmasını sağlayan enerjiye de aşağıdaki nedenlerden dolayı uygulanabilir: Birincisi, besinlerdeki enerjinin kas kasılmasına çevrilmesinde, en iyi koşullarda bile, maksimum verim ancak yüzde 20-25'dir; enerjinin geri kalanı hücre içi kimyasal reaksiyonlar sırasında ısıya dönüşür. İkincisi, kasta iş oluşturan enerjinin hemen tümü ısıya dönüşür. Çünkü bu enerjinin küçük bir bölümü (1) kas ve eklemlerin hareketine karşı viskoz direnci yenme, (2) kan damarlarındaki kanın sürtünmesine karşı koyma, (3) diğer benzer etkileri yenme şeklinde kasın kontraktil enerjisini ısıya dönüştüren olaylarda kullanılır.

Şimdi vücuttaki oksijen tüketiminin, iyi antrenmanlı bir atlette 20 kat arttığı ve vücutta serbestlenen ısının da oksijen tüketimi ile orantılı olduğu öğrenildikten sonra, (Bölüm 73'de tartışıldığı gibi), dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, neden vücudun iç dokularına çok büyük miktarda ısının verildiği kolayca anlaşılır. Eğer, ısının büyük bir hızla oluşumu sırasında, hava çok sıcak ve rutubetli ise terleme mekanizması da bu ısıyı ortadan kaldıramaz ve atlette tolere edilemeyen bir durum, hatta ölümle sonuçlanabilen *sıcak çarpması* görülür.

Sıcak Çarpması. Dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, normal çevre koşullarında bile çok defa vücut sıcaklığı 37 °C'den 40 °C'ye çıkar. Ancak, çok sıcak ve rutubetli koşullarda ya da giyilen elbiseler fazla olduğunda, vücut sıcaklığı kolayca 41 °C-42 °C'ye çıkabilir. Bu düzeyde, yükselen sıcaklık doku hücrelerini, özellikle beyin hücrelerini haraplayıcı bir etki gösterir. Bu durumda aşırı yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, ter boşalması, konfüzyon, sendeleyip düşme, kollaps ve bilinç kaybı gibi birçok semptom ortaya çıkar.

Bütün bu komplekse *sıcak çarpması* adı verilir ve hemen tedavi edilmezse hızla ölüme götürür. Gerçekten de, kişi egzersize son verse bile, sıcaklık kendiliğinden kolayca inmez. Bunun nedenlerinden biri, çok defa sıcaklığı düzenleyen mekanizmanın yüksek vücut sıcaklığında bozulmasıdır (Bölüm 74'e bakınız). İkinci neden de, yüksek sıcaklıkta hücreiçi kimyasal reaksiyonların yaklaşık iki kat hızlanarak, daha da fazla ısı serbestletmesidir.

Sıcak çarpmasının tedavisinde vücut sıcaklığı mümkün olduğu kadar hızla düşürülür. Bunun için en pratik yol bütün giysileri çıkarıp, tüm vücut yüzeyine su püskürtmek ya da süngerle silmek ve vücuda kuvvetli bir vantilatörle hava göndermektedir. Deneyler bu işlemlerin, başka işlemlere yakın hızda veya onlar kadar hızlı olarak ısıyı düşürdüğünü kanıtlamıştır. Ancak bazı hekimler, varsa vücudu kırılmış buz parçaları bulunan buzlu suya batırmayı tercih etmektedirler.

Egzersizde Vücut Sıvıları ve Tuz

Dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, sıcak ve rutubetli şartlar altında atletlerde 1 saatlik bir sürede 2,5-5 kg'lık bir ağırlık kaybı olduğu kaydedilmiştir. Aslında bu ağırlık kaybı, ter kaybının sonucudur. Terleme ile vücut ağırlığının sadece yüzde 3 oranında kaybedilmesi bile, performansı önemli ölçüde azaltır. Ağırlığın hızla yüzde 5-10 oranında kaybı, kas krampları, bulantı ve öteki etkilerle çoğu kez ciddi boyutlara ulaşabilir. Bunun için kaybedilen sıvıyı yerine koymak şarttır.

Tuz ve Potasyumun Yerine Konulması. Ter büyük miktarda tuz içerdiği için, eskiden beri atletlerin sıcak ve rutubetli günlerde, egzersiz yaparken tuz (sodyum klorür) tabletleri alması tavsiye edilir. Ne yazık ki, tuz tabletlerinin aşırı miktarda alınması yarar yerine zarar getirir. Ayrıca atletler, birinci günden başlayarak 1-2 hafta, gittikçe artan ısılarda maksimum olmayan atletik aktiviteyle sıcağa aklimatize olurlar. Bu sırada ter bezlerinin de sıcağa aklimatizasyonu ile terle kaybedilen tuz miktarı, aklimatizasyondan önceki değere göre azalır. Ter bezlerinin aklimatizasyonu, başlıca böbreküstü korteksinden aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Aldosteron doğrudan ter bezlerine etki ederek tübüllerden deri yüzeyine salgılanmadan önce, sodyum klorür reabsorpsiyonunu artırır. Atlet bir kere aklimatize olduktan sonra, atletik aktiviteler sırasında nadiren tuz vermek gerekir.

Egzersiz ile ilgili *hiponatremi (düşük plasma sodyum konsantrasyonu)* bazen devamlı yapılan fiziksel eforlardan sonra oluşur Gerçekte ciddi bir hiponatremi dayanıklılık atletlerinde önemli bir ölüm sebebi olabilir. Bölüm 26'da not edildiği gibi; ciddi hiponatremi, özellikle beyin gibi dokularda ödem oluşturarak ölüme neden olabilir. Bir kişide ağır egzersizden sonra yaşamı tehdit eden hiponatremi gelişmiş ise; bunun nedeni basitçe terle sodyum kaybı olmayabilir. Bunun yerine, hiponatremi sıklıkla 18 mmol/L'den daha az sodyum içeren, su veya sporcu içeceği gibi hipotonik sıvı alınmasına bağlı olabilir. Ayrıca, farkında olmadan, aşırı terleme, fazla idrar çıkarma ve solunum yolu ile sıvı kaybı nedenler arasındadır. Susama ile veya egzersizde dehidratasyonu önlemek amacıyla su alınmasının önerilmesi doğrultusunda, aşırı sıvı alınması da hiponatremiye neden olabilir. Maraton, triatlon gibi diğer dayanıklılık aktivitelerinde de genellikle bol sıvı alınmasını gerektirmektedir.

Buna karşın, askeri birliklerde yapılan deneyler, çölde ağır egzersiz sırasında diğer bir elektrolit probleminin -potasyum kaybı sorunu- ortaya çıktığını göstermiştir. Bu kısmen sıcağa aklimatizasyon sırasında aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Bu sırada idrarla olduğu gibi terle de potasyum kaybı olmaktadır. Bu son bulguların ışığında, atletlere içine orantılı olarak sodyum ve potasyum katılan meyve suları şeklinde sıvılar verilmeye başlanmıştır.

İlaçlar ve Atletler

Bu bölümü tamamlamadan önce bazı ilaçların atletler üzerindeki etkilerini sıralayalım.

İlk olarak, *kafeinin* atletik performansı artırabileceğine inanılmaktadır. Bir maratoncuda yapılan deneyde, önceden bir ile üç fincan kahvedeki kadar kafein verildiği zaman, koşu süresinin yüzde 7 kadar geliştiği bulunmuştur. Ancak, diğer bazı çalışmalarda herhangi bir avantaj belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu sonuç şüphelidir.

İkinci olarak, *erkek cinsiyet hormonları (androjenler)* veya diğer anabolik steroidlerin kullanılmasının, bazı koşullarda, özellikle kadınlarda ve hatta erkeklerde, kas kuvvetini çoğaltarak, atletik performansı yükselttiği görülmüştür. Buna karşın, anabolik steroidler kardiyovasküler hastalık riskini ileri derecede artırır ve sıklıkla hipertansiyona, yüksek dansiteli lipoproteinlerde azalmaya ve düşük dansiteli lipoproteinlerde ise artışa yol açarlar. Bütün bunlar inme ve kalp krizini artırırlar.

Erkek cinsiyet hormon preparatlarının hepsi, erkekte, testis fonksiyonunu bozarak, hem sperm oluşumunu hem de doğal testosteron salgısını azaltırlar. Bunların etkileri aylarca sürebilir, belki de kalıcı olabilir. Kadında ise, daha da korkunç etkiler görülür, çünkü kadın vücudu, normal olarak erkek cinsiyet hormonuna adapte olmamıştır. Yüzde kıllanma, sesin kalınlaşması, sert bir deri ve menstürasyonun kesilmesi görülür.

Amfetamin ve *kokain* gibi diğer ilaçların da atletik performansları artırdıkları bildirilmiştir. Ancak bunların fazla kullanılmaları aynı şekilde performansı bozar. Ayrıca, deneylerde bu ilaçların psişik uyaran olmaları dışında, performansa etkili oldukları gösterilememiştir. Bazı atletlerde atletik aktivite sırasında sempatik sinir sisteminden serbestlenen adrenalin ve noradrenalin ile bu ilaçların etkileşmesi sonucu öldükleri de bilinmektedir. Bu koşullarda ölüm nedenlerinden biri, kalpte aşırı uyarılmaya bağlı olarak gelişen ve saniyeler içinde ölüme yol açan ventriküler fibrilasyondur.

Bedensel Zindelik Yaşamı Uzatır

Vücut ağırlığı kontrolü ve bilinçli bir egzersiz programı uygulayarak uygun vücut zindeliğini koruyan insanların ilave olarak uzun bir yaşam sürdüklerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle 50-70 yaşları arasındaki insanlar üzerindeki araştırmalar en zinde olanlarda en az zinde olanlara oranla mortalitenin üç kat daha az olduğunu göstermiştir.

Vücut zindeliği neden yaşamı uzatıyor? Bunun çok önemli sebeplerinden bazıları aşağıda belirtilmiştir.

Vücut zindeliği ve vücut ağırlığının kontrolü kalp-damar hastalıkları riskini büyük oranda azaltır. Bu durum, (1) kan basıncının düşük düzeyde korunmasına ve (2) kan kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin düşürülmesine ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinin artırılmasına bağlıdır. Daha önce belirtildiği gibi, bu değişikliklerin hepsinin birlikte çalışması kalp krizlerinin, inmelerin ve böbrek hastalıklarının sayısını azaltır.

Atletik olarak zinde insan hastalandığı zaman yararlanacağı vücut yedeğine sahiptir. Örnek olarak, 80 yaşında zinde olmayan bir insanın kullanabileceği en yüksek oksijen değeri 1 litre/dakikadan daha fazla değildir. Bu şu anlama gelmektedir: *Solunum rezervi üç ila dört katından daha fazla değildir.* Buna karşın, atletik olarak zinde yaşlı bir kişi iki kat daha fazla rezerve sahiptir. Bu kullanılabilir rezerv, pnömoni hastalığının geliştiği yaşlılarda yaşamın korunmasında özellikle önemlidir. İlave olarak, yaşlılarda gerektiğinde kalp dakika hacmini artırma yeteneğinin (kardiyak rezerv) atletik olarak zinde kişilerde, olmayanlara göre yüzde 50 daha fazla olması onları avantajlı kılar.

Egzersiz ve tüm vücut zindeliği aynı şekilde, insülin direnci ve tip II diyabet gibi obezite ile ilgili olan kronik metabolik hastalıkların riskini de azaltır. Orta derecede düzenli egzersizin, anlamlı bir kilo kaybı olmasa bile, insülin direncini iyileştirdiği ve tip II diyabetli hastalarda tedavide insülin ihtiyacını azalttığı hatta bazı vakalarda insülin tedavisine gerek kalmadığı gösterilmiştir.

Zinde bir vücut, aynı zamanda, meme, prostat ve kolon kanseri gibi bazı kanserlerin riskini azaltır. Egzersizin faydalı etkilerinin çoğu obeziteyi azaltma ile ilgili olabilir. Buna karşın hayvan ve insan çalışmalarında; düzenli egzersizin pek çok kronik hastalık riskini hangi mekanizmalarla azalttığı tam olarak anlaşılmış değildir; fakat en azından, kilo kaybı ve yağ dokusu azalmasının etkisi bilinmektedir.

Kaynaklar

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.

Booth FW, Laye MJ, Roberts MD: Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. J Appl Physiol 111:1497, 2011.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

González-Alonso J: Human thermoregulation and the cardiovascular system. Exp Physiol 97:340, 2012.

Joyner MJ, Green DJ: Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 587:5551, 2009.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.

Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al: Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. J Am Coll Cardiol 63:1345, 2014.

Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev 88:1243, 2008.

Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC: Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology (Bethesda) 29:27, 2014.

Rosner MH: Exercise-associated hyponatremia. Semin Nephrol 29: 271, 2009.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. Physiology (Bethesda) 23:160, 2008.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J 280:4294, 2013.

Seals DR, Edward F: Adolph Distinguished Lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. J Appl Physiol 117:425, 2014.

Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. Physiol Rev 92:157, 2012.

İndeks

Not: Sayfa numarasını takiben yazılan ş ve *t*, sırasıyla şekil ve tabloları işaret eder.

A

B

C-Ç

E

G

H

I-İ

J

K

L

O-Ö

Q

R

S-Ş

W

X

Y

Z